

MODULADORES DEL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención caracteriza moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y sus kits.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 30.000 niños y adultos en los Estados Unidos y a aproximadamente 30.000 niños y adultos en Europa. A pesar del avance en el tratamiento de la CF, no hay cura.

En pacientes con CF, las mutaciones en CFTR expresadas de forma endógena en los epitelios respiratorios lleva a una reducida secreción aniónica apical que causa un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La reducción resultante del transporte de aniones contribuye con una mayor acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que por último causan la muerte en los pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si queda sin tratamiento, resulta en la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre mujeres con fibrosis quística. Contrariamente a los efectos graves de dos copias del gen asociado con la CF, los individuos con una sola copia del gen asociado con CF exhiben mayor resistencia a cólera y deshidratación resultante de diarrea – lo que explica quizá la frecuencia relativamente alta del gen de CF dentro de la población.

El análisis de la secuencia del gen de CFTR de cromosomas de CF reveló una variedad de mutaciones que causan la enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366–369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B–S. et al. (1989) Science 245:1073–1080; Kerem, B–S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447–8451).

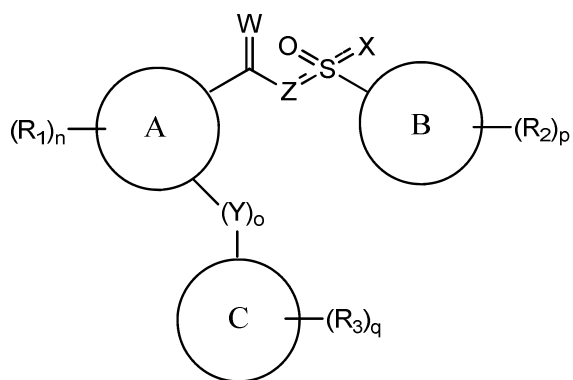
Hasta la fecha, fueron identificadas más de 1000 mutaciones causantes de la enfermedad en el gen de CF (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). La mutación más prevalente es una supresión de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR y se denomina comúnmente como $\Delta F508$ -CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La supresión del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR evita que la proteína nascente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de que la proteína mutante salga del ER y corra hasta la membrana plasmática. Como resultado, la cantidad de canales presentes en la membrana es mucho menor a la observada en células que expresan CFTR de tipo salvaje. Además del tráfico alterado, la mutación da como resultado la regulación defectuosa del canal. Juntas, la cantidad reducida de canales en la membrana y la regulación defectuosa llevan a un transporte de aniones reducido a través de los epitelios que llevan a un transporte defectuoso de iones y fluidos. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709–2727). Sin embargo, estudios han mostrado que las cantidades reducidas de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, aunque menores que en el CFTR de tipo salvaje (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526–528; Denning et al., supra; Pasik y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347–50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones causantes de la enfermedad en CFTR que resultan en el tráfico, la síntesis y/o la regulación del canal defectuosos podrían regularse hacia arriba o hacia abajo para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

Conforme a ello, hay una necesidad de nuevos tratamientos de enfermedades mediadas por CFTR.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención caracteriza un compuesto de la fórmula I:



I,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo A es un anillo arilo C_6-C_{10} ; anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ; un anillo arilo C_6-C_{10} ; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_4-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} ; un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, NR, O o S; o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

W es O, NR o S;

X es O o NR;

Y es, de modo independiente, CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

Z es NR o CHR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde

cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ están reemplazadas, de modo opcional e independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; OH; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

--- es un enlace simple o un enlace doble;

siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

La presente invención también caracteriza sus composiciones farmacéuticas, que pueden incluir agentes adicionales y métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, tales como fibrosis quística, que comprenden la administración de compuestos de la fórmula I a un sujeto que lo necesita. La presente invención también caracteriza que comprenden compuestos de la fórmula I.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 revela una lista de mutaciones de CFTR por nombre, nombre de proteína y nombre de legado que, en un aspecto de la invención, puede poseer un paciente y puede ser tratable por medio de los compuestos y las composiciones de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Como se usa en la presente, “CFTR” representa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Como se usa en la presente, “mutaciones” puede referirse a mutaciones en el gen de *CFTR* o la proteína de CFTR. Una “*mutación de CFTR*” se refiere a una mutación en el gen de *CFTR* y una “mutación de CFTR” se refiere a una mutación en la proteína de CFTR. Un defecto genético o mutación o un cambio en los nucleótidos en un gen resulta en general en una mutación en la proteína de CFTR traducida de tal gen.

Como se usa en la presente, una “mutación de $\Delta F508$ ” o “mutación de F508–del” es una mutación específica dentro de la proteína de CFTR. La mutación es una supresión de los tres nucleótidos que comprende el codón para el aminoácido fenilalanina en la posición 508, resultante en la proteína de CFTR que carece de este residuo fenilalanina.

La expresión “mutación reguladora de *CFTR*” como se usa en la presente significa una mutación de *CFTR* que resulta en la producción de una proteína de CFTR para la que el defecto predominante es una probabilidad abierta de canal baja en comparación con

CFTR normal (Van Goor, F., Hadida S. y Grootenhuis P., "Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cistic Fibrosis", *Top. Med. Chem.* 3: 91–120 (2008)). Las mutaciones reguladas incluyen, pero sin limitación, G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

Como se usa en la presente, un paciente que es "homocigoto" de una mutación particular, por ejemplo $\Delta F508$, tiene la misma mutación en cada alelo.

Como se usa en la presente, un paciente que es "heterocigoto" de una mutación particular, por ejemplo $\Delta F508$, tiene esta mutación en un alelo y una mutación diferente en el otro alelo.

Como se usa en la presente, la expresión "modulador" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de un compuesto biológico como una proteína. Por ejemplo, un modulador de CFTR es un compuesto que incrementa la actividad de CFTR. El aumento de la actividad resultante de un modulador de CFTR puede ser a través de un mecanismo corrector o un mecanismo potenciador, como se describe más abajo.

Como se usa en la presente, la expresión "corrector de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la cantidad de proteína de CFTR funcional en la superficie celular, dando como resultado un mejor transporte de iones.

Como se usa en la presente, la expresión "potenciador de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del canal de la proteína de CFTR ubicado en la superficie celular, dando como resultado un mejor transporte de iones.

Como se usa en la presente, la expresión "inducir" como en inducir actividad de CFTR, se refiere a incrementar la actividad de CFTR, ya sea por el corrector, potenciador u otro mecanismo.

Como se usa en la presente, la expresión "ingrediente farmacéutico activo" o "API" se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan de modo indistinto y se refieren a un ser humano o animal no humano. El término incluye mamíferos tales como humanos.

Las expresiones "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se usan en la presente de modo indistinto y se refieren a tal cantidad que produce el efecto deseado para el que se

administra (por ejemplo, mejora de CF o un síntoma de CF o reducción de la gravedad de CF o un síntoma de CF). La cantidad exacta dependerá de la finalidad del tratamiento y será comprobable por un experto en el arte usando técnicas conocidas (ver, por ejemplo, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar", y similares significan en general la mejora de la CF o sus síntomas o la reducción de la gravedad de CF o sus síntomas en un sujeto. "Tratamiento", como se usa en la presente, incluye, pero sin limitación, los siguientes: mayor crecimiento del sujeto, mayor aumento de peso, reducción del moco en los pulmones, mayor funcionalidad pancreática y/o hepática, reducidos casos de infecciones de pecho, y/o reducidas instancias de tos y respiración breve. Las mejoras o la reducción de la gravedad de cualquiera de estas condiciones se puede evaluar fácilmente de acuerdo con métodos estándar y técnicas conocidas en el arte.

Como se usa en la presente, la expresión "en combinación con" cuando hace referencia a dos o más compuestos o agentes significa que el orden de administración incluye los compuestos o agentes administrados antes, junto con o luego del otro al paciente.

Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido".

Como se describe en la presente, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran en general con anterioridad o como se ejemplifican por medio de clases, subclases y especies particulares de la invención (tales como los compuestos enumerados en la Tabla 1). Como se describe en la presente en las fórmulas I–Id–ii, las variables R₁–R₄ en las fórmulas I–Id–ii comprenden grupos específicos tales como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo y arilo, etc. A menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos para las variables R₁–R₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, fosfo, OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, fluoroalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, CN, hidroxilo y (alquilen C₁–C₉)–E, en

donde hasta 4 unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, S, SO₂, SO, CO, NH, N–alquilo, N–alquenilo o N–alquinilo y E es H, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, CN o CF₃, además, en donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo, amino, CN, alquenilo, alquinilo y alcoxi.

Como reconocerá un experto en el arte, las combinaciones de sustituyentes pretendidas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y con preferencia, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines revelados en la presente. En algunas formas de realización, un compuesto estable o químicamente viable es uno que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Cuando dos grupos alcoxi se ligan al mismo átomo o a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con los átomos a los que se ligan.

Como se revela en la presente, los sustituyentes o variables (tales como R y R₁–R₄ en la fórmula I–Id–ii) se pueden seleccionar de más de un grupo específico. En la medida en que un grupo específico para una variable pueda incluir o superponerse con otro grupo específico para la misma variable, se prevé el grupo específico más estrecho del grupo específico más ancho. En otras palabras, no puede existir doble inclusión.

En general, la expresión "sustituido", ya sea precedida por la expresión "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se describen con anterioridad en las definiciones y más abajo en la descripción de los compuestos y sus ejemplos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado

de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición. Como reconocerá un experto en el arte, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables.

La frase "hasta", como se usa en la presente, se refiere a cero o cualquier cantidad de números enteros que es igual o menos que el número que sigue la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa cualquiera de 0, 1, 2 y 3.

Los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en conexión con dosis, cantidades o % en peso de los ingredientes de una composición o una forma de dosis, significan una dosis, cantidad o % en peso de lo que reconoce un experto en el arte para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. Específicamente, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como determina un experto en el arte, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas formas de realización, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones estándar. En determinadas formas de realización, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% o 0,05% de un valor o rango dados.

El término "adyacente" como se usa en la presente se refiere a posiciones en el anillo, en donde los dos átomos de anillo están ligados entre sí. Dos átomos de anillo con un átomo de anillo interviniente no se consideran adyacentes incluso cuando ese átomo interviniente no permite la sustitución debido a la valencia.

La expresión "alifático", "grupo alifático", como se usa en la presente, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1–20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–8

átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen 1–6 átomos de carbono alifáticos y en otras formas de realización más, los grupos alifáticos contienen 1–4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos apropiados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

La expresión “espiro” como se usa en la presente significa un sistema de dos anillos, en donde ambos anillos comparten sólo un átomo común.

La expresión “cicloalifático” o “cicloalquilo” significa un hidrocarburo monocíclico, bicíclico (fusionado o espiro) o tricíclico (fusionado o espiro) que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula y que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero ninguno de los anillos individuales en el hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico es aromático. El único punto de unión puede estar en el carbono saturado o insaturado. En algunas formas de realización, “cicloalifático” o “cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3 – C_8 o bicíclico C_8 – C_{12} que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero ninguno de los anillos individuales en el hidrocarburo monocíclico C_3 – C_8 o hidrocarburo C_8 – C_{12} bicíclico fusionado es aromático y tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclicos tiene 3–7 miembros.

Como se usa en la presente, un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que contenía 1–20 (por ejemplo, 1–6 o 1–12) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-heptilo o 2-etilhexilo.

Como se usa en la presente, un grupo “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene 2–20 (por ejemplo, 2–12, 2–6 o 2–4) átomos de carbono y al menos un enlace doble. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. El punto de unión puede ser en un carbono saturado o un carbono insaturado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo.

Como se usa en la presente, un grupo "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado que contiene 2–20 (por ejemplo, 2–12, 2–6 o 2–4) átomos de carbono y tiene al menos un enlace triple. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. El punto de unión puede estar en un carbón saturado o insaturado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo.

Como se usa en la presente, un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo –O–alquilo, O–alquenilo u O–alquinilo, en donde alquilo, alquenilo y alquinilo son como se definen con anterioridad.

Como se usa en la presente, "fluoroalquilo" o "fluoroalcoxi" se refiere a alquilo o alcoxi, en donde uno o más hidrógeno está sustituido con un fluoro.

Como se usa en la presente, un "amino" se refiere a NH_2 que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

La expresión "grupo extractor de electrones", como se usa en la presente, implica un átomo o un grupo que es electronegativo respecto al hidrógeno. Ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", Jerry March, 4th Ed., John Wiley & Sons (1992), por ejemplo, pp. 14–16, 18–19, etc. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen halo tales como Cl, Br o F, CN, COOH, CF_3 , etc.

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" como se usa en la presente significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos (fusionados o espiro) o tricíclicos (fusionados o espiro) en donde uno o más átomos de anillo en uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionados de modo independiente y ninguno de los anillos individuales en el sistema es aromático. El anillo heterocíclico puede ser saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas formas de realización, el "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o grupo "heterocíclico" tiene 3 a 14 miembros del anillo, en donde uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado de modo independiente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo y cada anillo en el sistema de anillos contiene 3 a 7 miembros del anillo. El punto

de unión puede estar en el carbono o heteroátomo.

La expresión "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básica o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

La expresión "insaturado", como se usa en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático.

La expresión "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de azufre ("tioalquilo").

La expresión "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos (fusionados) y tricíclicos (fusionados o espiro) que tienen un total de 5 a 14 átomos de carbono del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y, en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 anillo átomos de carbono. La expresión "arilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo arilo".

La expresión "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos (fusionados) y tricíclicos (fusionados o espiro) que tienen un total de 5 a 14 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y, en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. La expresión "heteroarilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo heteroarilo" o la expresión "heteroaromático".

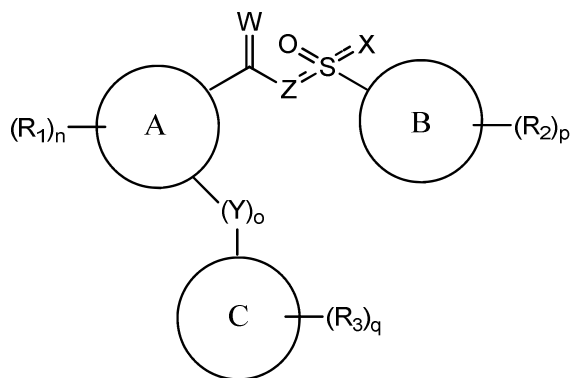
La expresión "alquilen" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que puede estar totalmente saturada o puede tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

La expresión "profármaco", como se usa en la presente, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas

enumeradas en la presente. Tal transformación se puede efectuar, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o transformación enzimática de la forma profarmacológica en la forma principal en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos de la invención pueden ser, por ejemplo, amidas. Las amidas que se pueden utilizar como profármacos en la presente invención son fenilamidas, amidas alifáticas (C_1 – C_{24}), aciloximetilamidas, ureas, carbamatos y amidas de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto de la invención que contiene un grupo NH puede ser acilado en esa posición en su forma profarmacológica. Otras formas profarmacológicas incluyen ésteres tales como, por ejemplo ésteres fenílicos, alifático (C_1 – C_{24}), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Una exhaustiva discusión de profármacos es proporcionada en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y Judkins *et al.*, *Synthetic Communications* 26(23):4351–4367, 1996, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad por referencia. En algunas formas de realización, la presente invención caracteriza un profármaco de cualquiera de las fórmulas o compuestos enumerados en la presente.

La expresión “isosteros” o “bioisosteros”, como se usan en la presente, se refiere a compuestos resultantes del intercambio de un átomo o grupo de átomos para crear un nuevo compuesto con similares propiedades biológicas en el compuesto principal. El reemplazo bioisostérico puede ser de base fisicoquímica o topológica. Por ejemplo, un reemplazo isostérico para un ácido carboxílico es $CONHSO_2$ (alquilo o arilo)) tales como $CONHSO_2Me$. Otro tratamiento de isosterismo se proporciona en R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, second edition, Elsevier Academic Press, 2004, incorporado en su totalidad en la presente por referencia. En algunas formas de realización, la presente invención caracteriza un isostero de cualquiera de las fórmulas o compuestos enumerados en la presente.

En las fórmulas y dibujos, una línea que atraviesa un anillo y se une con un grupo R como, por ejemplo, R_2 en la siguiente fórmula



significa que el grupo R se puede ligar con cualquier carbono o, de ser aplicable, heteroátomo tales como N, de ese anillo, incluyendo cualquier anillo fusionado como en el ejemplo anterior, cuando lo permita la valencia.

Dentro de la definición de un término como, por ejemplo, R_1 a través de R_3 cuando una unidad de CH_2 o, de modo indistinto, una unidad de metileno pueden ser reemplazadas con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; significa que incluyen cualquier unidad de CH_2 , incluyendo CH_2 dentro de un grupo metilo o metileno terminal. Por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2SH$ está dentro de la definición de alquilen $C_1-C_9-R_4$, en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, por O, CO, S, SO, SO_2 o NR porque la unidad de CH_2 del grupo metilo terminal fue reemplazado por S. Algo análogo se aplica a tales definiciones como $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2NH_2$.

A menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). En consecuencia, los isómeros estereoquímicos individuales, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Cuando los enantiómeros de una mezcla racémica se separaron, pero la química absoluta no se determinó aún, la estructura del compuesto se representa con una línea ondulada.

A menos que se establezca otra cosa, las formas tautoméricas de los compuestos de la

invención están dentro del alcance de la invención. Así, están incluidos dentro del alcance de la invención los tautómeros de los compuestos de las fórmulas I a Id-ii.

También se pretende que un compuesto de las fórmulas I a Id-ii incluyan sus formas rotuladas con isótopos. Una forma rotulada con isótopos de un compuesto de las fórmulas I a Id-ii es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto fueron reemplazados por un átomo o por átomos con una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo que usualmente se produce con mayor abundancia natural. Los ejemplos de isótopos que son fácilmente asequibles en comercios y que se pueden incorporar en un compuesto de las fórmulas I a Id-ii por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de las fórmulas I a Id-ii, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que contiene uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos pretende ser parte de la presente invención. Un compuesto rotulado con isótopos de las fórmulas I a Id-ii se puede usar en una cantidad de vías beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto rotulado con isótopos de la fórmula I a In-i en los que se incorporó, por ejemplo, un radioisótopo, tales como ^3H o ^{14}C , es apropiado para medicamentos y/o ensayos de distribución de tejidos de sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren en particular debido a su simple preparación y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de las fórmulas I a Id-ii tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto rotulado con isótopos. Mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una mayor vida media in vivo o menores dosis, que en la mayoría de las circunstancias representaría una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto rotulado con isótopos de las fórmulas I a Id-ii se puede preparar usualmente llevando a cabo los procedimientos revelados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de los ejemplos y en la parte de la preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo rotulado con no isótopos por un reactivo

rotulado con isótopos fácilmente asequible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de las fórmulas I a Id–ii con fines de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto cinético de los isótopos primarios. El efecto cinético de los isótopos primarios es un cambio de la tasa para una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que, a su vez, es causado por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente da como resultado una reducción de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así causa una reducción en el fraccionamiento de enlaces que limitan la tasa. Si el fraccionamiento de enlaces se produce en o cerca de una región de puntos de montura a lo largo de la coordenada de una reacción de multiproductos, las relaciones de distribución del producto se pueden alterar de modo sustancial. Para explicación: si el deuterio se liga con un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de tasas de $k_M/k_D = 2\text{--}7$ son típicas. Si esta diferencia de tasa se aplica exitosamente a un compuesto de las fórmulas I a Id–ii que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto in vivo se puede modificar drásticamente y resulta en mejoradas propiedades farmacocinéticas. Para mayor discusión, ver S. L. Harbeson y R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403–417, incorporado en su totalidad en la presente por referencia.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en el arte intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras retiene las propiedades in vitro deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con pobres perfiles farmacocinéticos son susceptibles de metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomaes hepáticos in vitro actualmente asequibles proporcionan valiosa información en el curso del metabolismo oxidativo de este tipo que, a su vez, permite el diseño racional de compuestos deuterados de las fórmulas I a Id–ii con mayor estabilidad a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. las mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de las fórmulas I a Id–ii se obtienen así y se pueden

expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media in vivo ($t_{1/2}$), concentración de un efecto terapéutico máximo (C_{max}), área debajo de la curva de dosis–respuesta (AUC) y biodisponibilidad; y en términos de menor clearance, dosis y costos de materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de las fórmulas I a Id–ii que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno ligados con un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en donde varias combinaciones de átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos de estos átomos de hidrógeno fueron reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa de la extensión a la que se incrementó la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera, se determina que la vida media del compuesto principal se puede extender hasta el 100% como el resultado del intercambio de deuterio–hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio–hidrógeno en un compuesto de las fórmulas I a Id–ii también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto inicial a fin de reducir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxicos surge a través de la escisión del enlace oxidativo de carbono–hidrógeno (C–H), se puede asumir razonablemente que el análogo deuterado se disminuirá mucho o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la tasa. Mayor información acerca del estado del arte con respecto al intercambio de deuterio–hidrógeno se puede hallar, por ejemplo en Hanzlyk et al., J. Org. Chem. 55, 3992–3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326–3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1–40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927–2937, 1994 y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683–688, 1993.

CFTR es un canal de anión mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, incluyendo células epiteliales absortivas y secretorias, donde regula el flujo aniónico a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y

proteínas. En células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos a través del organismo, incluyendo tejido respiratorio y digestivo. CFTR se compone de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína hecha de una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contenía seis hélices transmembrana y un dominio de unión de nucleótidos. Los dos dominios transmembrana se ligan por medio de un dominio (R) de regulación polar grande con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas de forma endógena llevan a una reducida secreción aniónica apical que causa un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La reducción resultante del transporte aniónico contribuye con la mayor acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que causan por último la muerte en pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF sufren típicamente de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si queda sin tratar, lleva a la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre mujeres con fibrosis quística. Contrariamente a los efectos graves de dos copias del gen asociado con la CF, los individuos con una copia simple del gen asociado con la CF exhiben mayor resistencia a cólera y a deshidratación resultante de la diarrea – lo que explica quizás la frecuencia relativamente elevada del gen de CF dentro de la población.

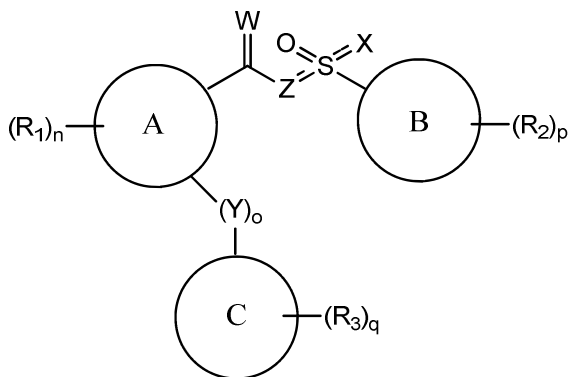
El análisis de secuencia del gen de *CFTR* de los cromosomas de CF reveló una variedad de mutaciones causantes de la enfermedad (Cutting, G. R. et al. (1990) *Nature* 346:366–369; Dean, M. et al. (1990) *Cell* 61:863:870; y Kerem, B–S. et al. (1989) *Science* 245:1073–1080; Kerem, B–S et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8447–8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 1000 mutaciones en el gen de CF causantes de la enfermedad según se informa por la bibliografía científica y médica. La mutación más prevalente es una supresión de la fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR y se denomina comúnmente como $\Delta F508$ –CFTR. Esa mutación se

produce en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave. Una lista más completa de mutaciones identificadas puede ser experimental en www.cftr2.org.

Estos elementos trabajan juntos para lograr un transporte direccionar a través del epitelio por medio de su expresión selectiva y localización dentro de la célula. La absorción del cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ y los canales de Cl^- expresados sobre la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario del cloruro desde el lado luminal lleva a la acumulación de cloruro intracelular, que luego puede dejar pasivamente la célula a través de los canales de Cl^- , resultando en un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$, la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro por medio de CFTR en el lado luminal. Como el agua probablemente nunca se transporte activamente por sí mismo, su flujo a través de los epitelios depende de gradientes osmóticos transepiteliales diminutos por el flujo a granel de sodio y cloruro.

Compuestos de la fórmula I

En algunas formas de realización la presente invención caracteriza un compuesto de la fórmula I:



I,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente

para cada aparición:

Anillo A es un anillo arilo C_6-C_{10} ; anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ; un anillo arilo C_6-C_{10} ; o un anillo heteroarilo o heterocíclico C_4-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} ; un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, NR, O o S; o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

W es O, NR o S;

X es O o NR;

Y es, de modo independiente, CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

Z es NR o CHR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; OH; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico

C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

--- es un enlace simple o un enlace doble;

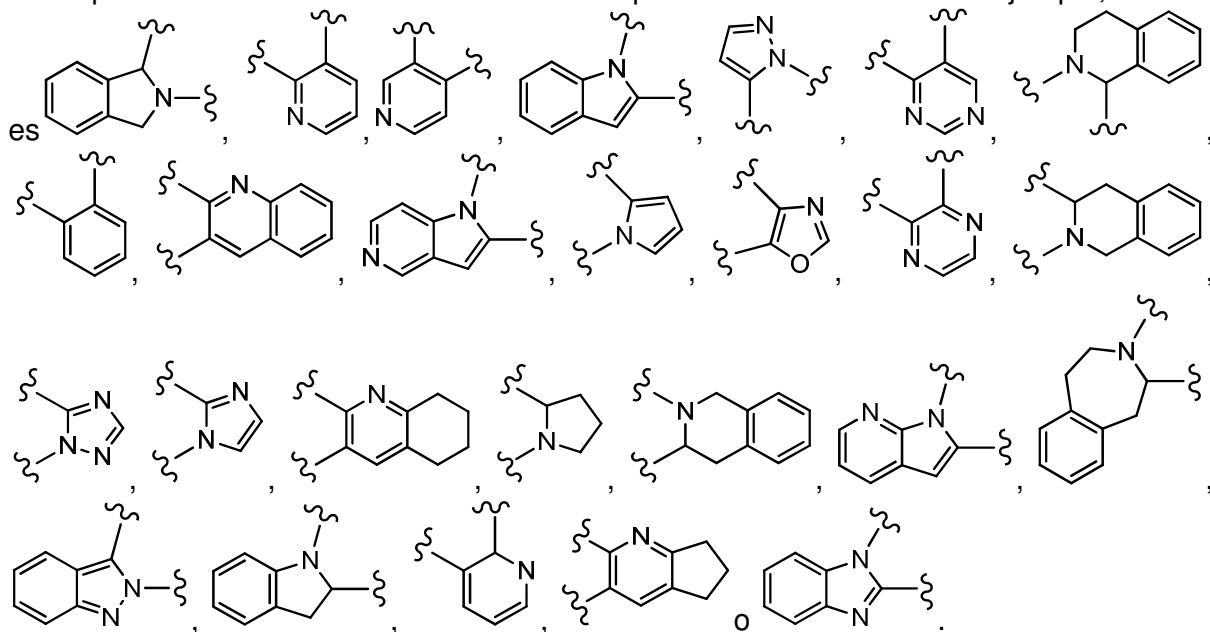
siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención son de la fórmula I y las definiciones concomitantes, siempre que: i) cuando el anillo A es indol, n no es cero y los anillos B y C son arilo no sustituido con CF₃ o halo; ii) cuando el anillo A es pirazol, n no es cero; iii) cuando el anillo A es piridilo, la sustitución con el anillo B y los restos del anillo C está en las posiciones 2 y 3 del anillo piridilo, de modo indistinto; y iv) cuando el anillo A es imidazol, el resto del anillo B está sustituido en la posición 2 de anillo imidazol.

En algunas formas de realización, anillo A es un anillo arilo C₆–C₁₀, tales como un fenilo, indano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o naftaleno. En algunas formas de realización, anillo A es un anillo heteroarilo C₃–C₁₁ o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos

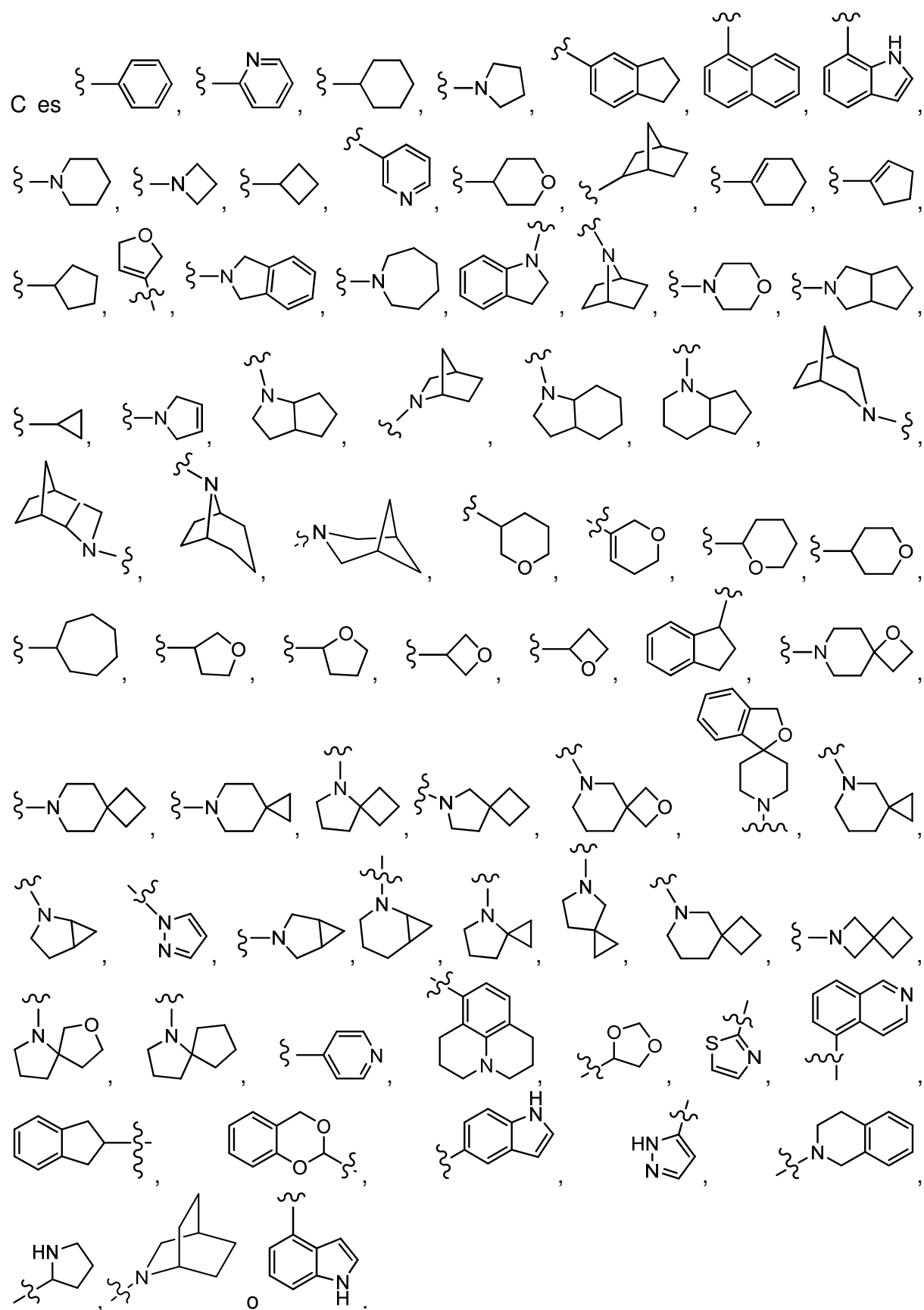
de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR, tales como anillo piridilo, indol, indolina, isoindolina, pirazol, pirimidina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, pirrolodina, aza-indol, pirrol, oxazol, pirazina, triazol, indazol, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, 1H-benzo[d]imidazol o imidazol.

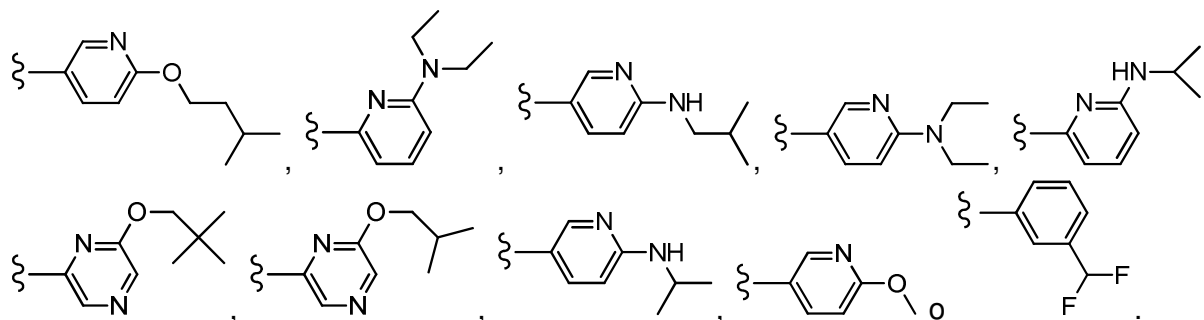
En algunas formas de realización, anillo A es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo A



En algunas formas de realización, anillo B es un anillo cicloalquilo, tales como un ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano. En algunas formas de realización, anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀, tales como un fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es un anillo heteroarilo o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR, tales como piridilo, piridin-2(1H)-ona, pirazol, indol, indolina, tiofeno, dihidrobenzofurano, tetrahydrofurano, furano, pirazina, indazol, tiazol, piridin-4(1H)-ona, pirrolidinona, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, pirrolidina, azetidina, piperidina, piperazina o quinolina. En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

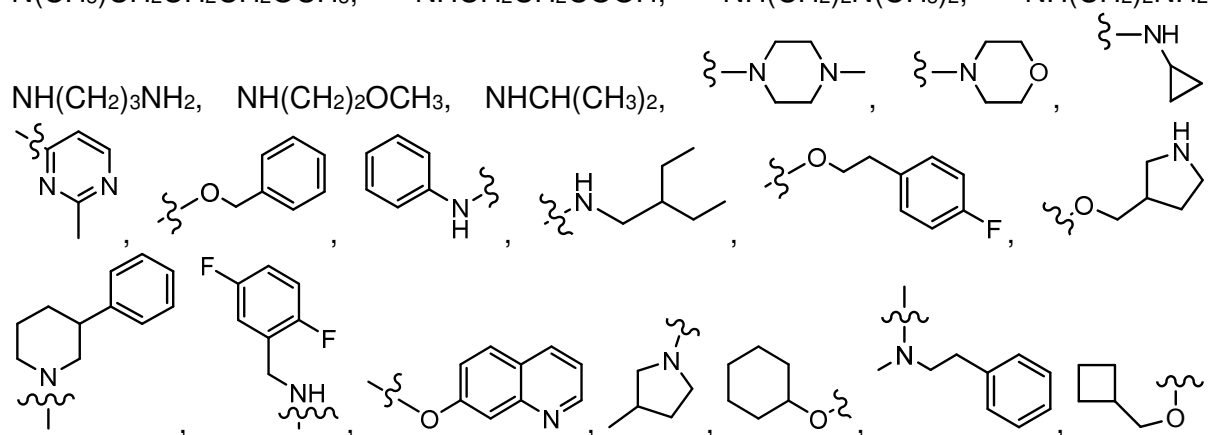
En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, Anillo

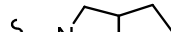
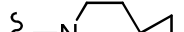
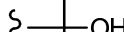
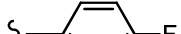




En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de carbono son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ están reemplazadas, de modo opcional e independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂,

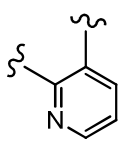
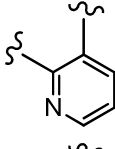
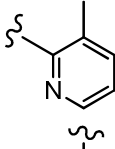
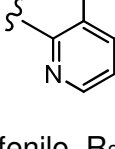


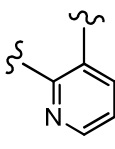
$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$, , , , ,
, , , , , , ,
, , , , , , , ,
, , , , , .

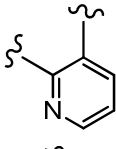
En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

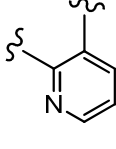
En algunas formas de realización, anillo A es  y n es 1. En algunas formas de

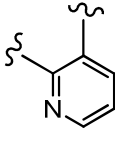
realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es tBu. En algunas formas de realización,

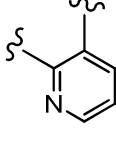
anillo A es , n es 1 y R₁ es fenilo. En algunas formas de realización, anillo A es , n es 1, R₁ es fenilo e Y es O. En algunas formas de realización, anillo A es , n es 1, R₁ es tBu e Y es O. En algunas formas de realización, anillo A es , anillo B es piridilo y anillo C es fenilo. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, R₂ es amino y R₃ es CH₃.

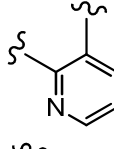
En algunas formas de realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es piridilo. En algunas

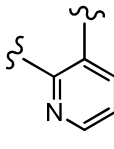
formas de realización, anillo A es , n es 1, R₁ es piridilo y o es 0. En algunas

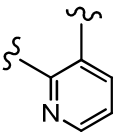
formas de realización, anillo A es , anillo B es piridilo y anillo C es pirrolidina.

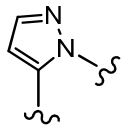
En algunas formas de realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es pirazol. En algunas

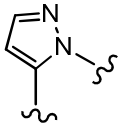
formas de realización, anillo A es , n es 1, R₁ es pirazol y o es 0.

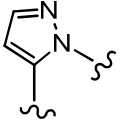
En algunas formas de realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es cicloalquilo. En

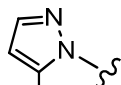
algunas formas de realización, anillo A es , n es 1, R₁ es cicloalquilo e Y es O.

En algunas formas de realización, anillo A es , anillo B es piridilo y anillo C es cicloalquilo. En algunas formas de realización, R₁ es cicloalquilo, R₂ es alcoxi y R₃ es CH₃.

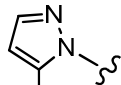
En algunas formas de realización, anillo A es  y n es 1. En algunas formas de

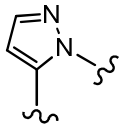
realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es fenilo. En algunas formas de realización,

anillo A es , n es 1 y R₁ es tBu. En algunas formas de realización, anillo A es

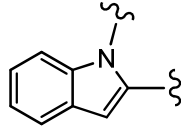


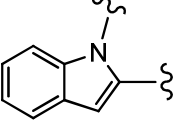
, n es 1, R₁ es fenilo e Y es O. En algunas formas de realización, anillo A es

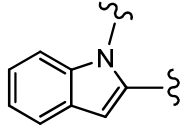


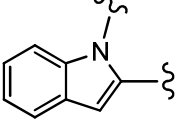
, n es 1, R₁ es tBu e Y es O. En una forma de realización, anillo A es ,

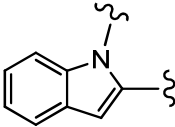
anillo B es piridilo y anillo C es fenilo.

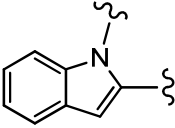
En algunas formas de realización, anillo A es  y n es 1. En algunas formas

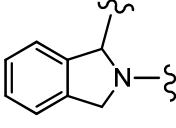
de realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es fenilo. En algunas formas de

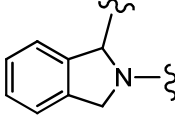
realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es tBu. En algunas formas de

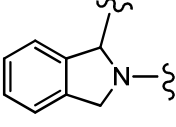
realización, anillo A es , n es 1, R₁ es fenilo e Y es O. En algunas formas de

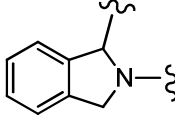
realización, anillo A es , n es 1, R₁ es tBu e Y es O. En algunas formas de

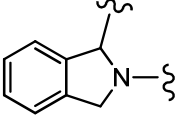
realización, anillo A es , anillo B es piridilo y anillo C es fenilo.

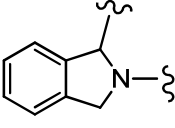
En algunas formas de realización, anillo A es  y n es 1. En algunas formas

de realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es fenilo. En algunas formas de

realización, anillo A es , n es 1 y R₁ es tBu. En algunas formas de

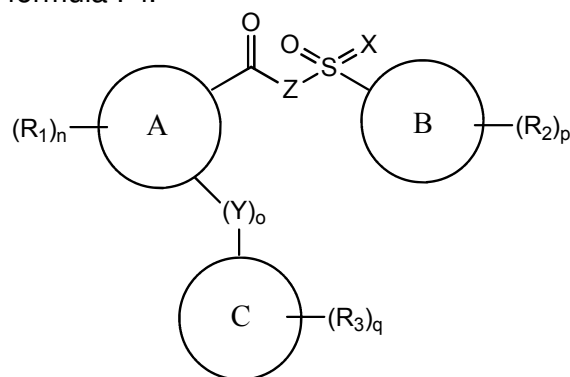
realización, anillo A es , n es 1, R₁ es fenilo e Y es O. En algunas formas de

realización, anillo A es , n es 1, R₁ es tBu e Y es O. En una forma de

realización, anillo A es , anillo B es piridilo y anillo C es fenilo.

En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula I, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

En algunas formas de realización, la presente invención caracteriza un compuesto de la fórmula I-i:



I-i,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo A es un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo are opcionalmente N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , S(O)NH o NR;

Z es NR o CHR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O,

S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

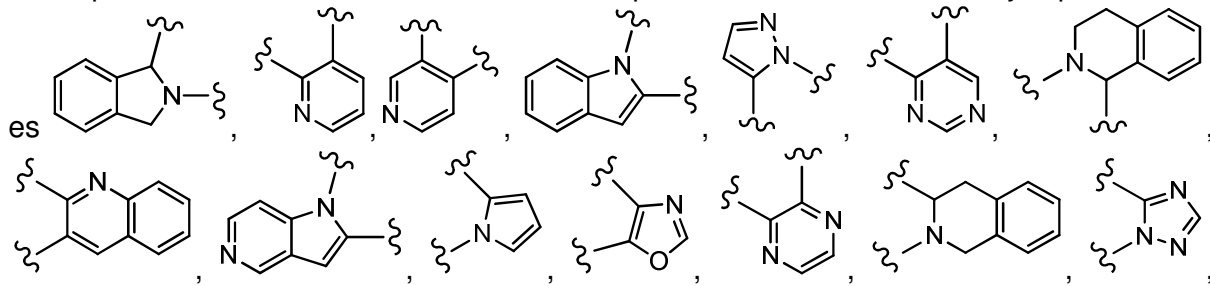
p es 0, 1, 2 ó 3; y

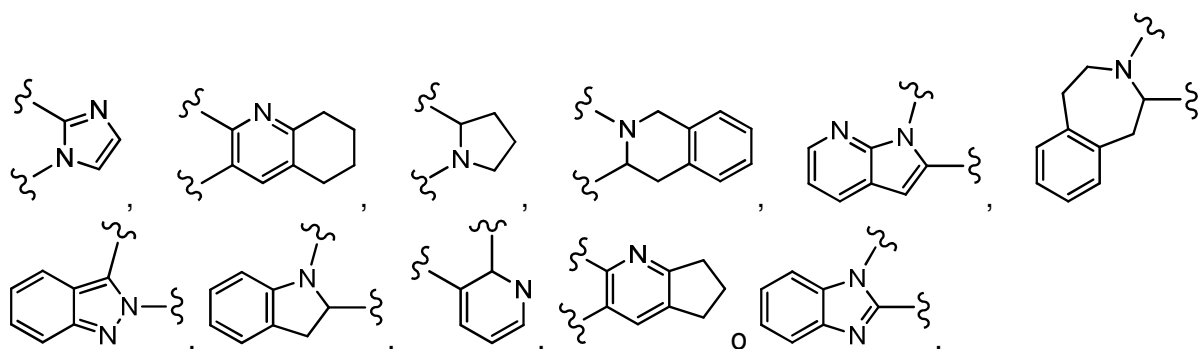
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

En algunas formas de realización, anillo A es un anillo piridilo, indol, indolina, isoindolina, pirazol, pirimidina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, pirrolodina, aza-indol, pirrol, oxazol, pirazina, triazol, indazol o imidazol.

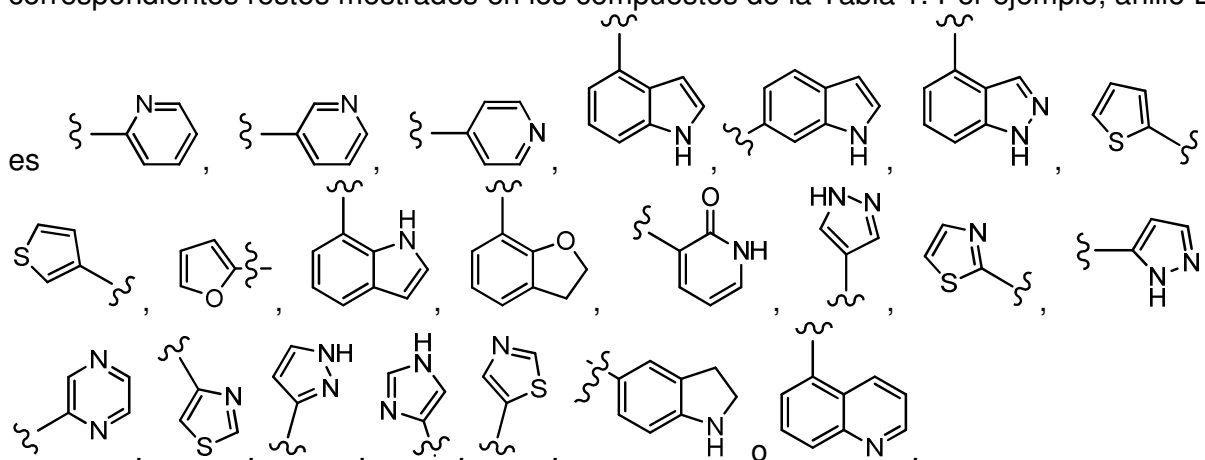
En algunas formas de realización, anillo A es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo A





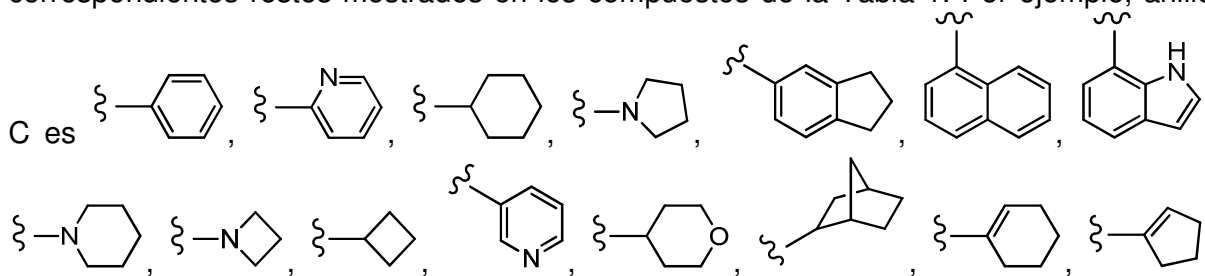
En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano, tiazol, pirrolidinona o quinolina.

En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, tetrahidro-2*H*-pirano, azepan, tetrahidrofurano, pirrolidina, naftaleno, piperidina, azetidina o dihidroindeno.

En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



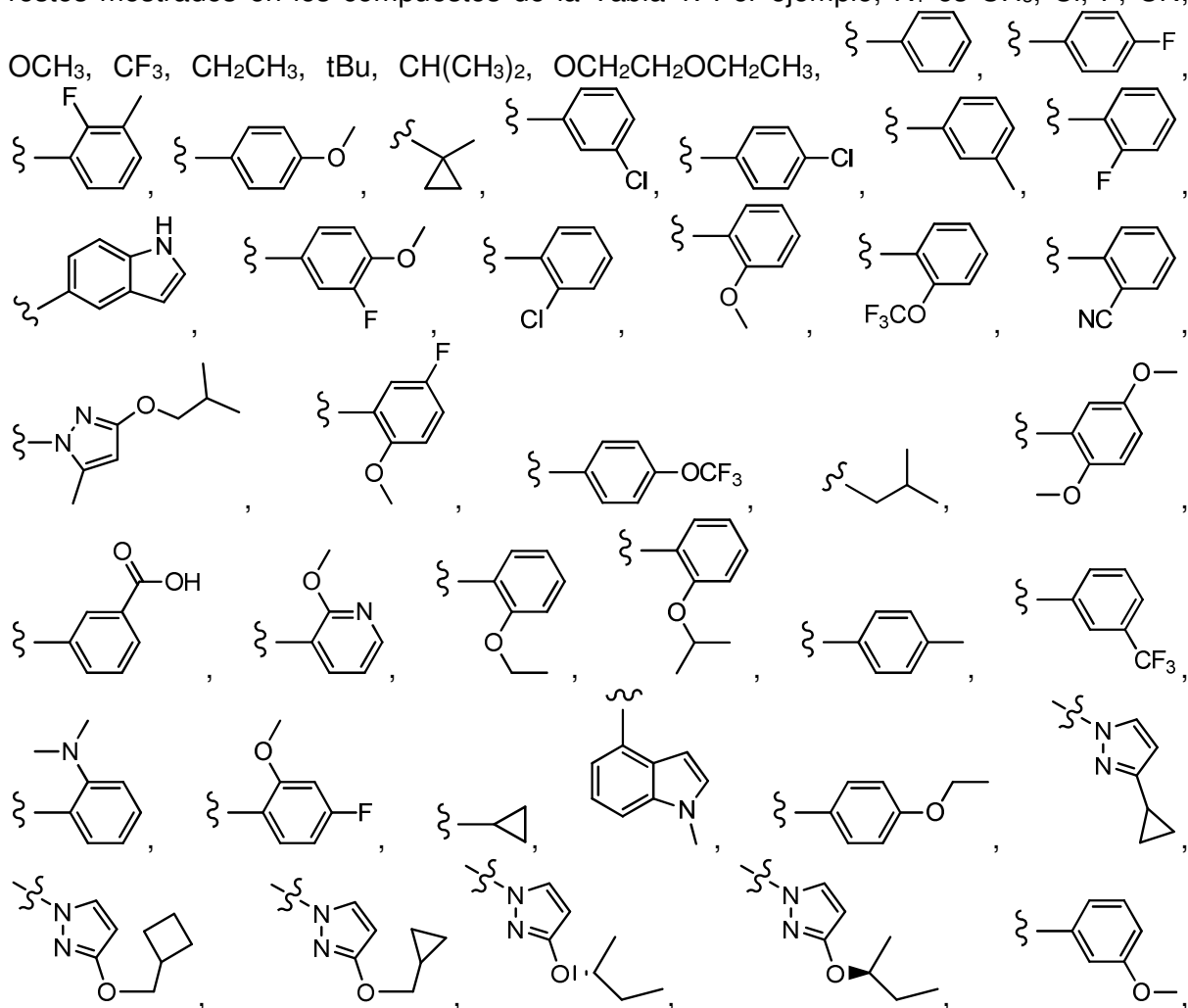
En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂.

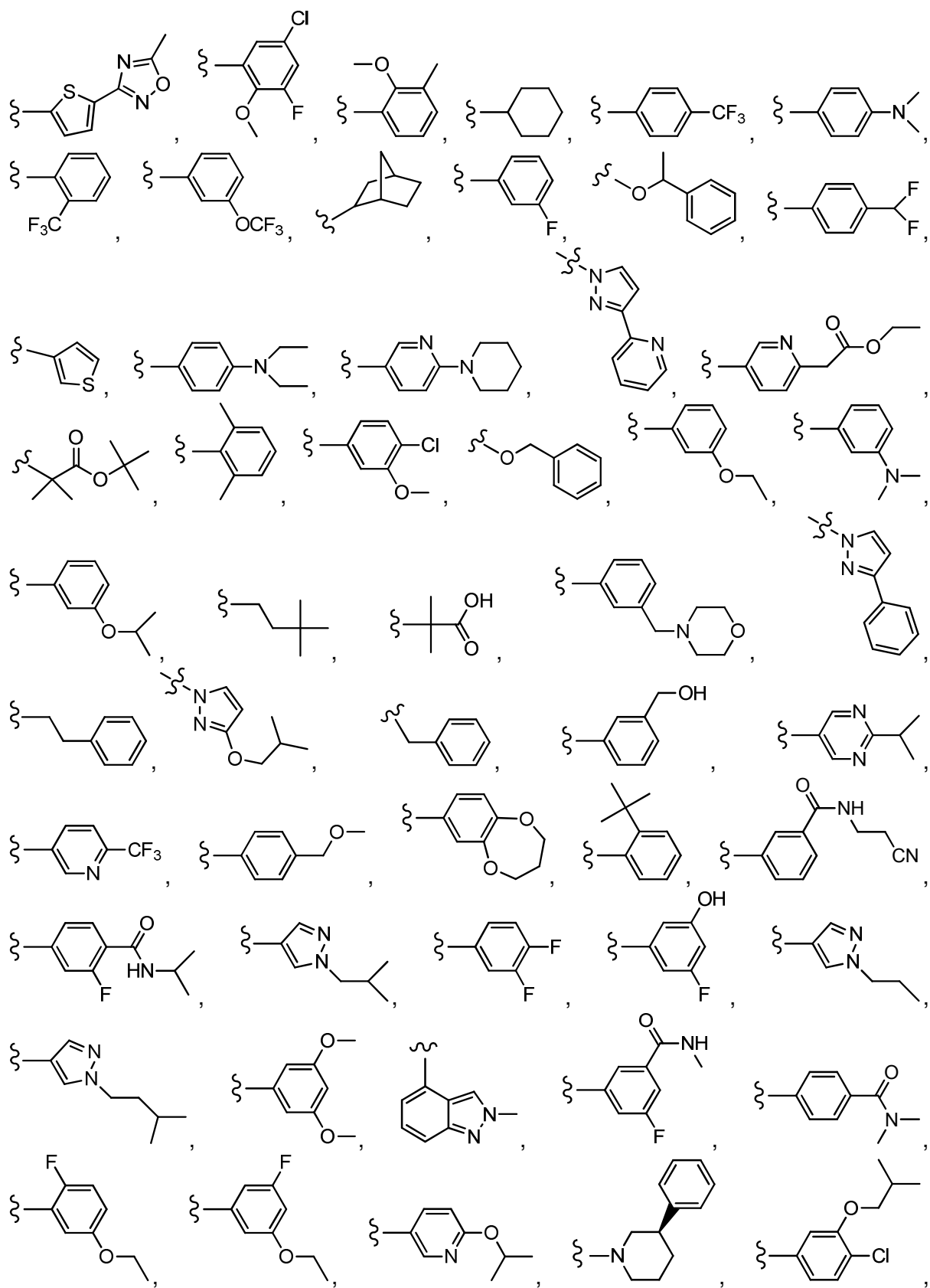
36

realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, azetidina, pirazol o tiofeno anillo o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es CH₃, Cl, F, CN,

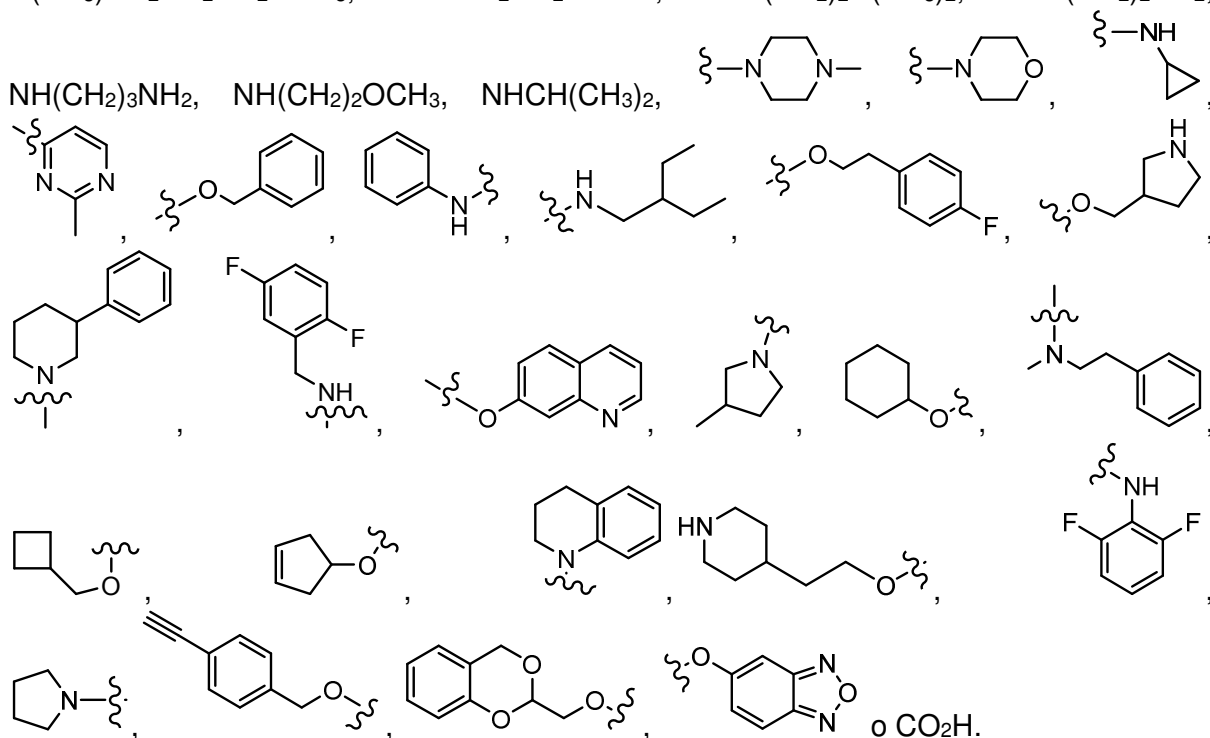




39

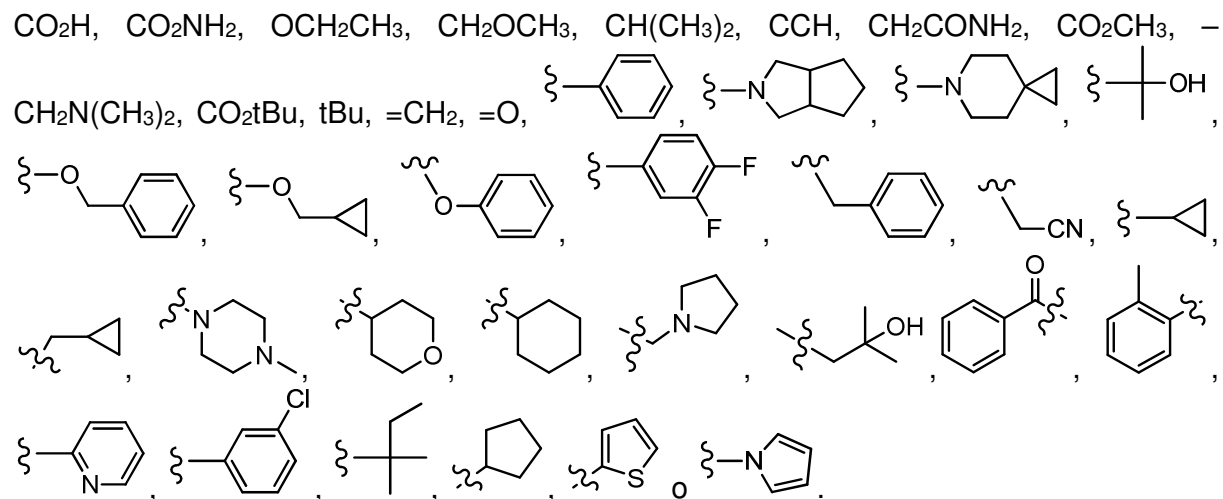
donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂,



En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆, arilo C₆–C₁₀ o heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂,



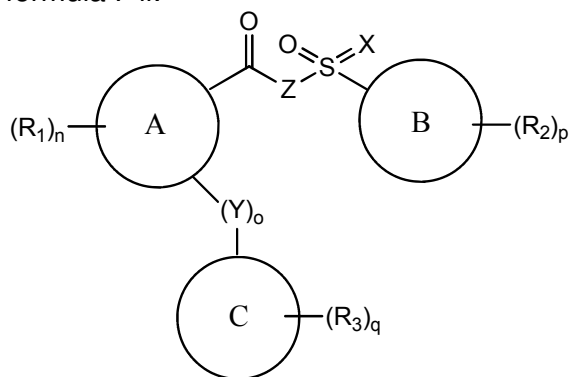
En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula I-i, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula I-ii:



I-ii,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo A es un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo are opcionalmente N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

Z es NR o CHR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

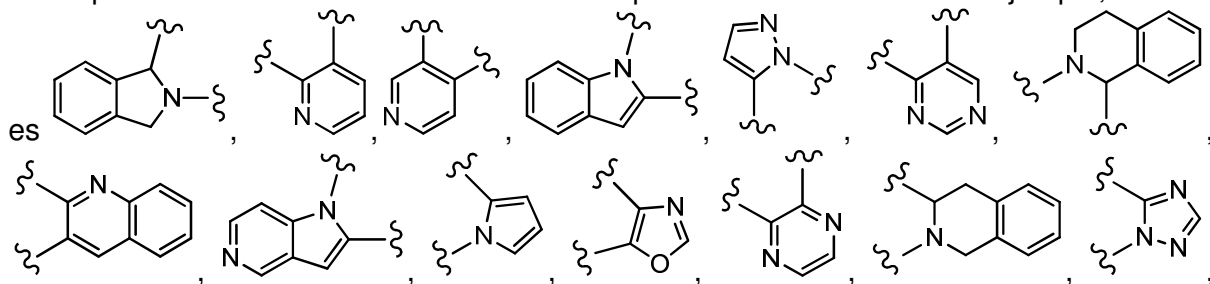
p es 0, 1, 2 ó 3; y

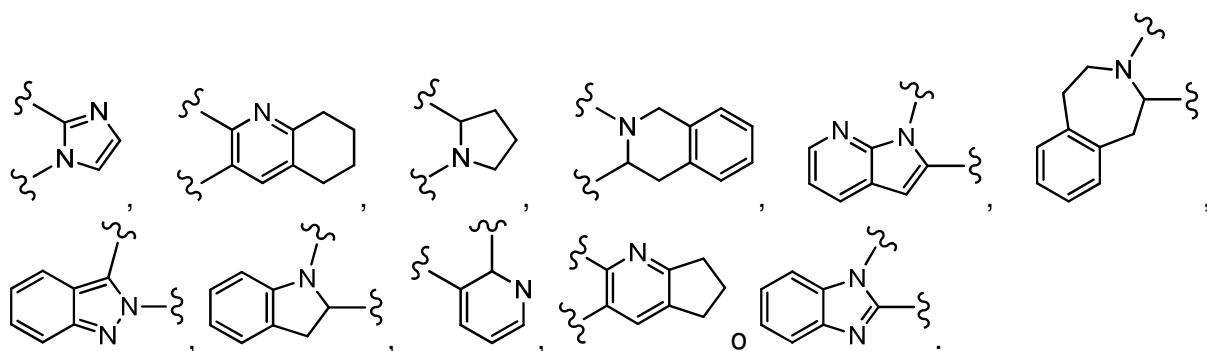
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

siempre que los restos que contienen anillo B y anillo C se sustituyan en posiciones adyacentes en el anillo A.

En algunas formas de realización, anillo A es un anillo piridilo, indol, indolina, isoindolina, pirazol, pirimidina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, pirrolodina, aza-indol, pirrol, oxazol, pirazina, triazol, indazol o imidazol.

En algunas formas de realización, anillo A es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo A

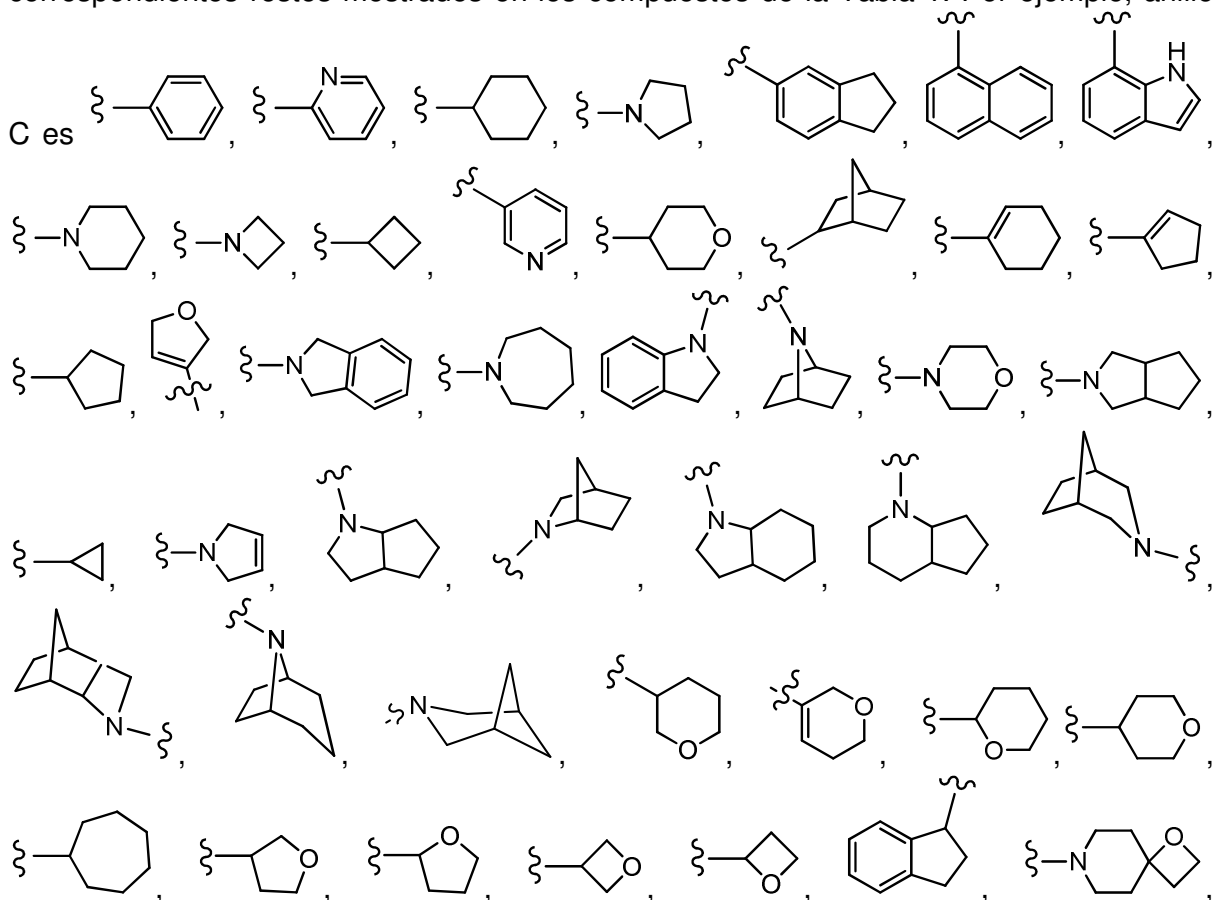


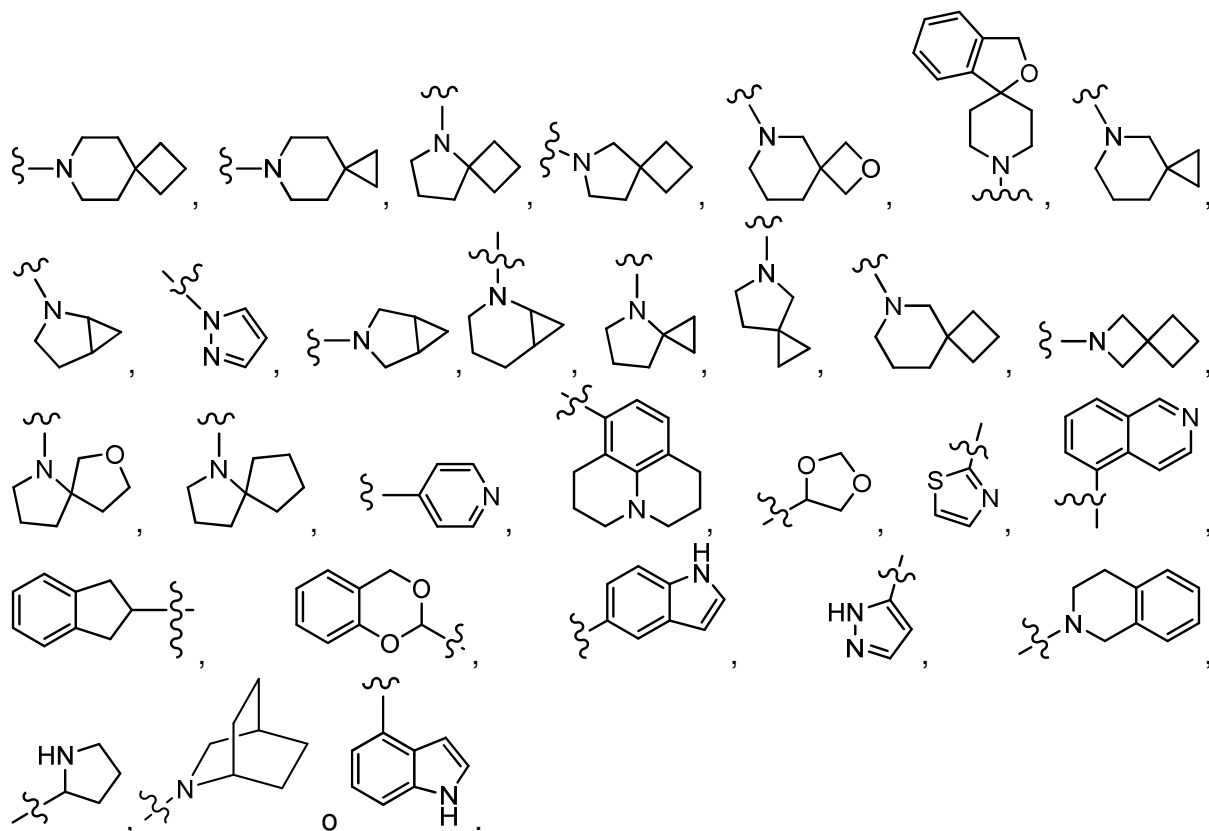


En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno, piperidina, azetidina o dihidroindeno.

En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo





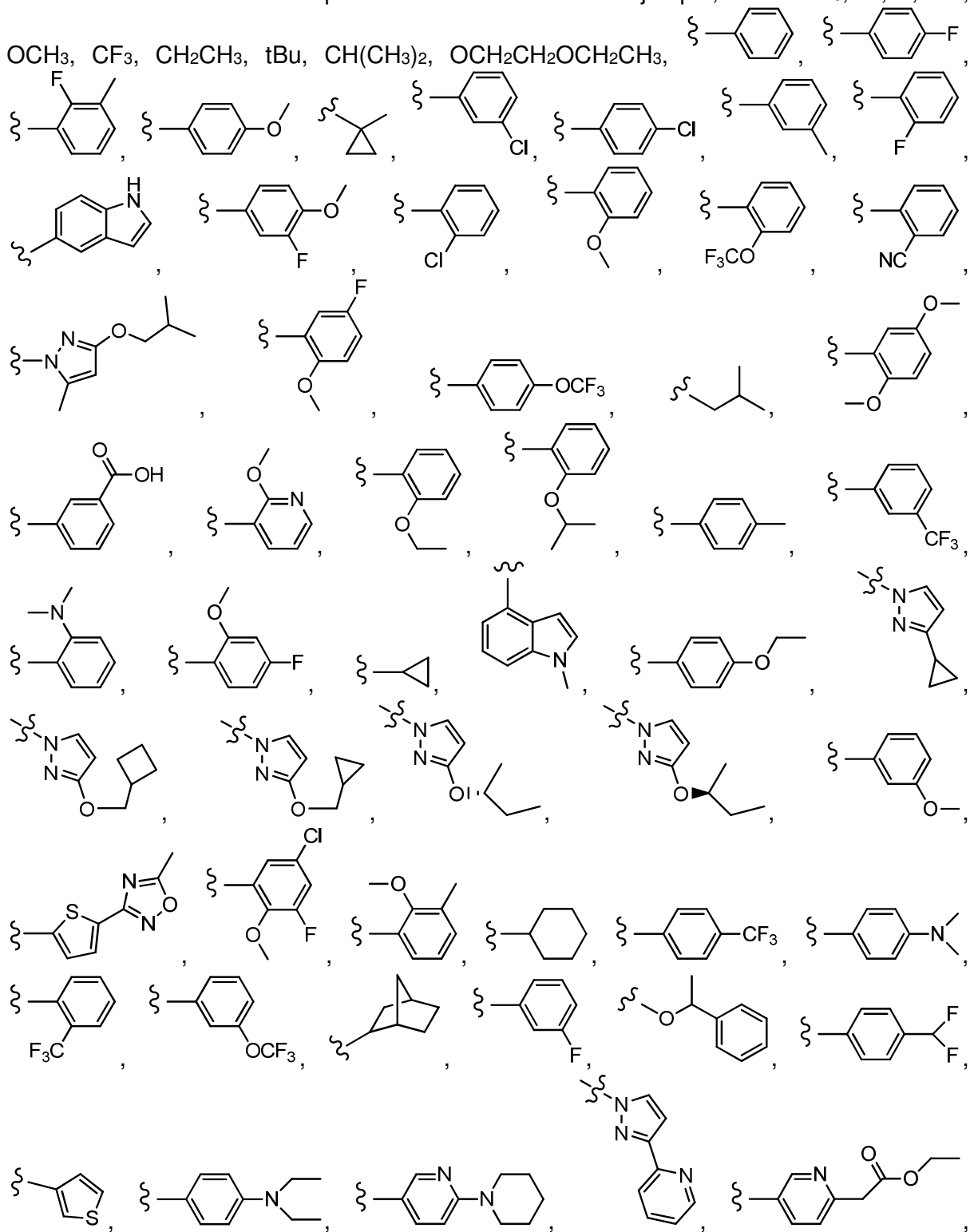
En algunas formas de realización, X es O. En otra forma de realización, X es NR. En algunas formas de realización, X es NH.

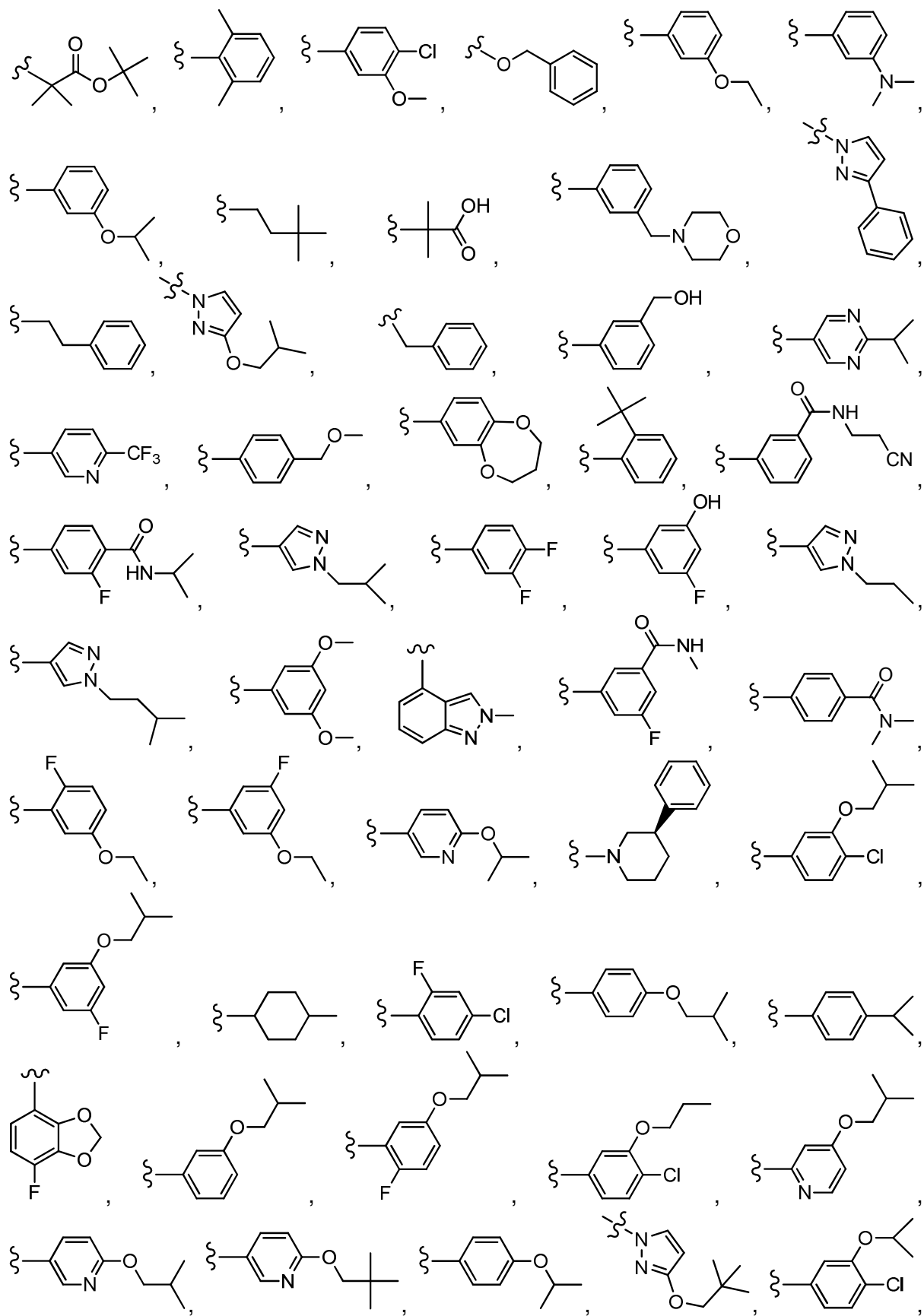
En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂.

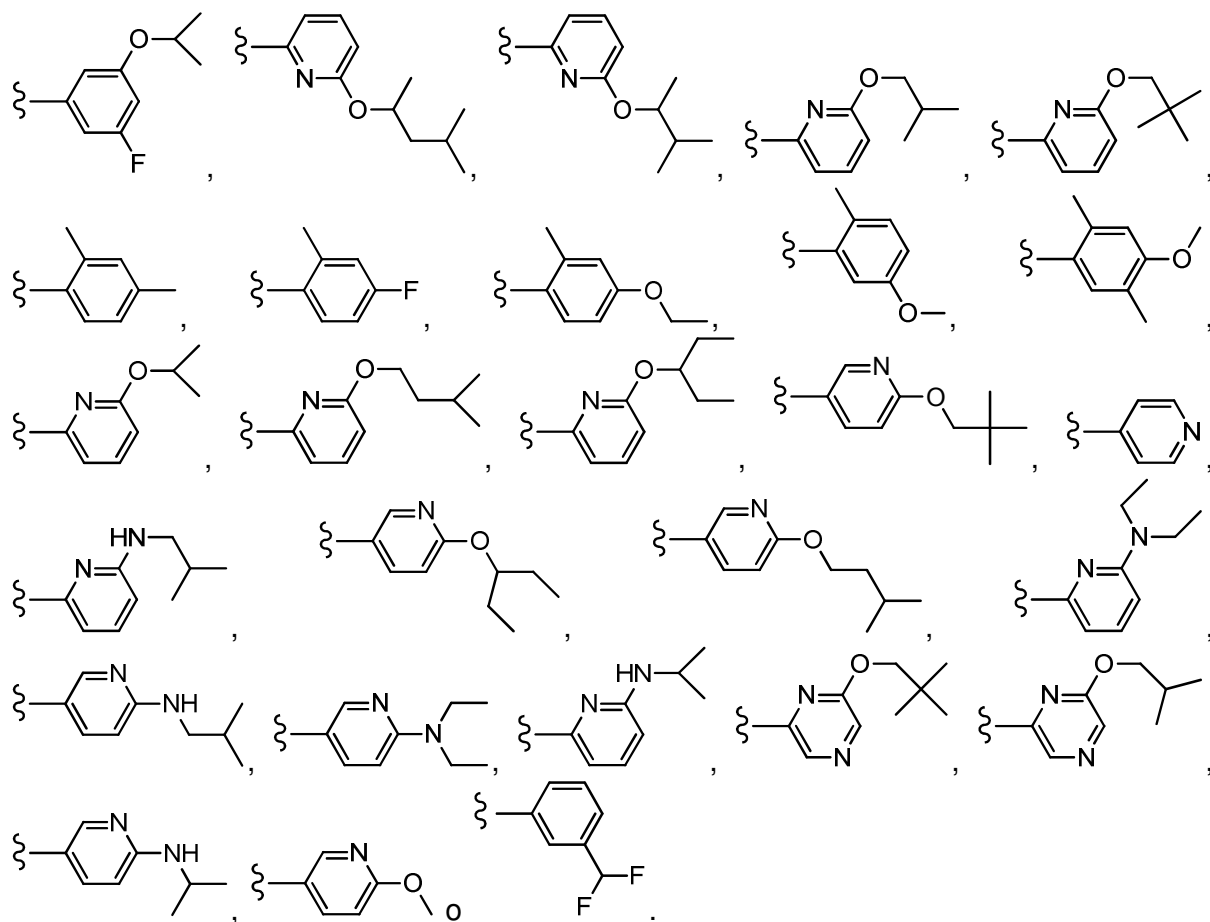
En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, azetidina, pirazol o tiofeno anillo o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es CH_3 , Cl , F , CN ,



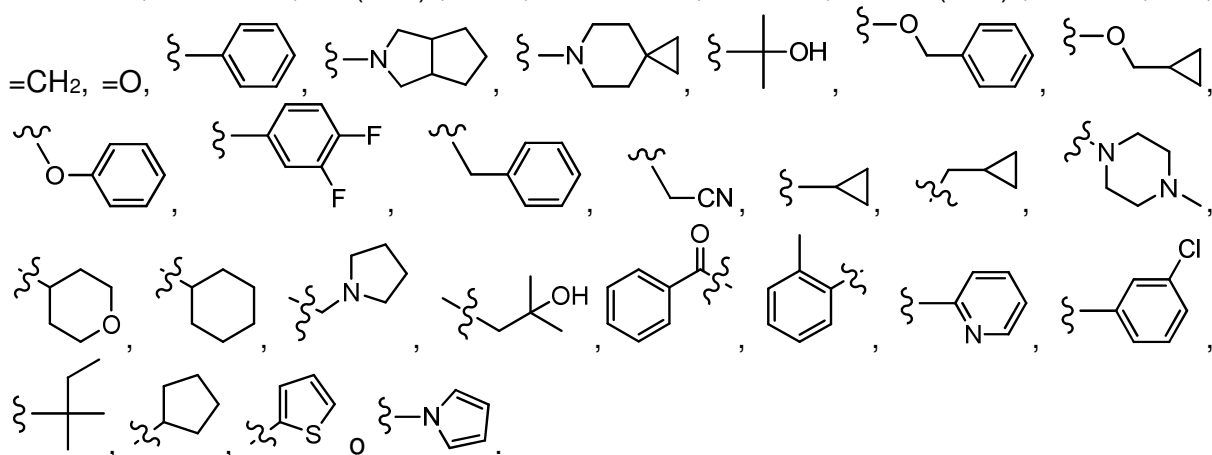




En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3 – C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1 – C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$,

En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu,



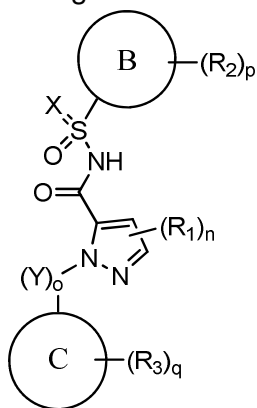
49

En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula I-ii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ia:



Ia

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde

cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

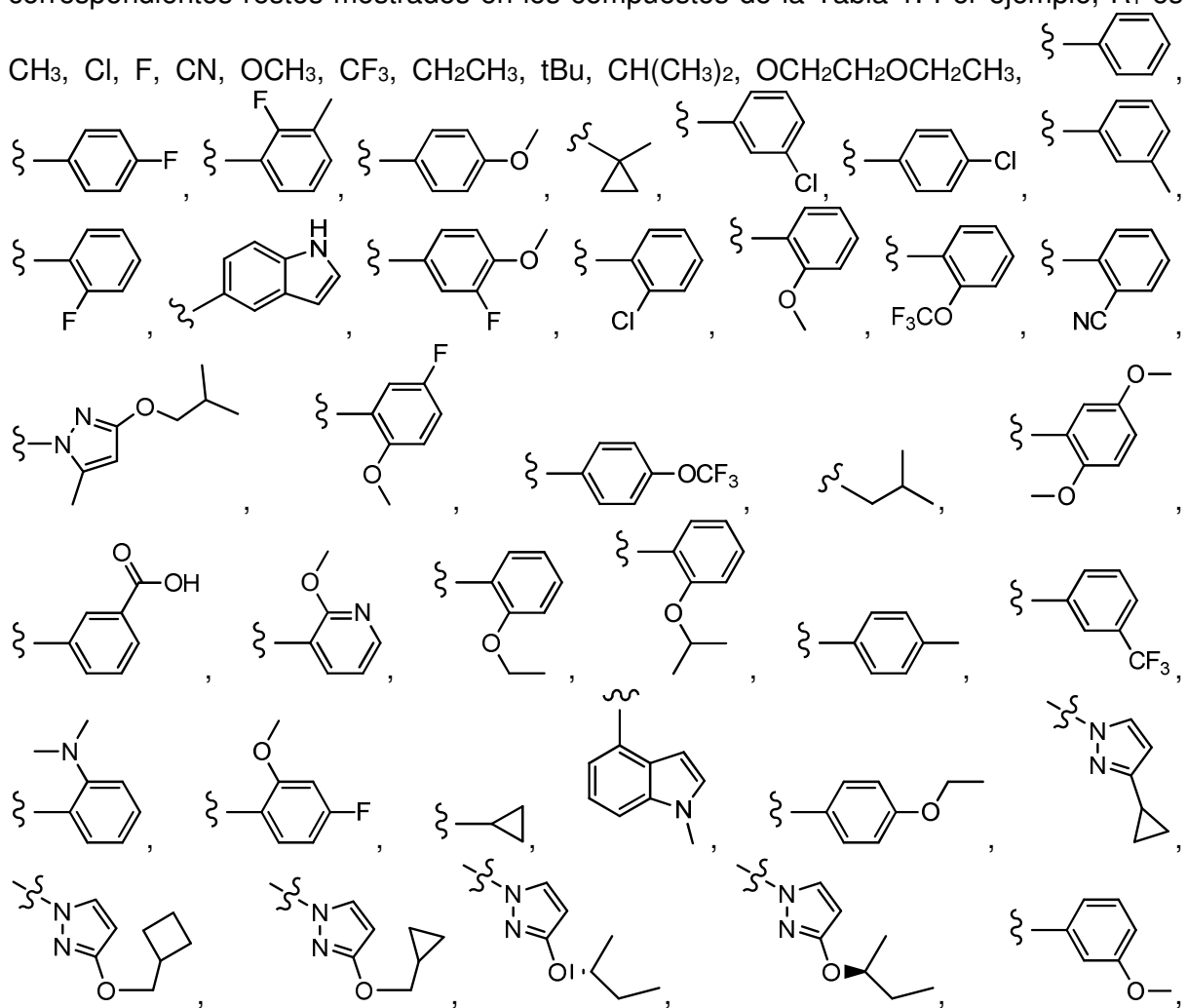
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

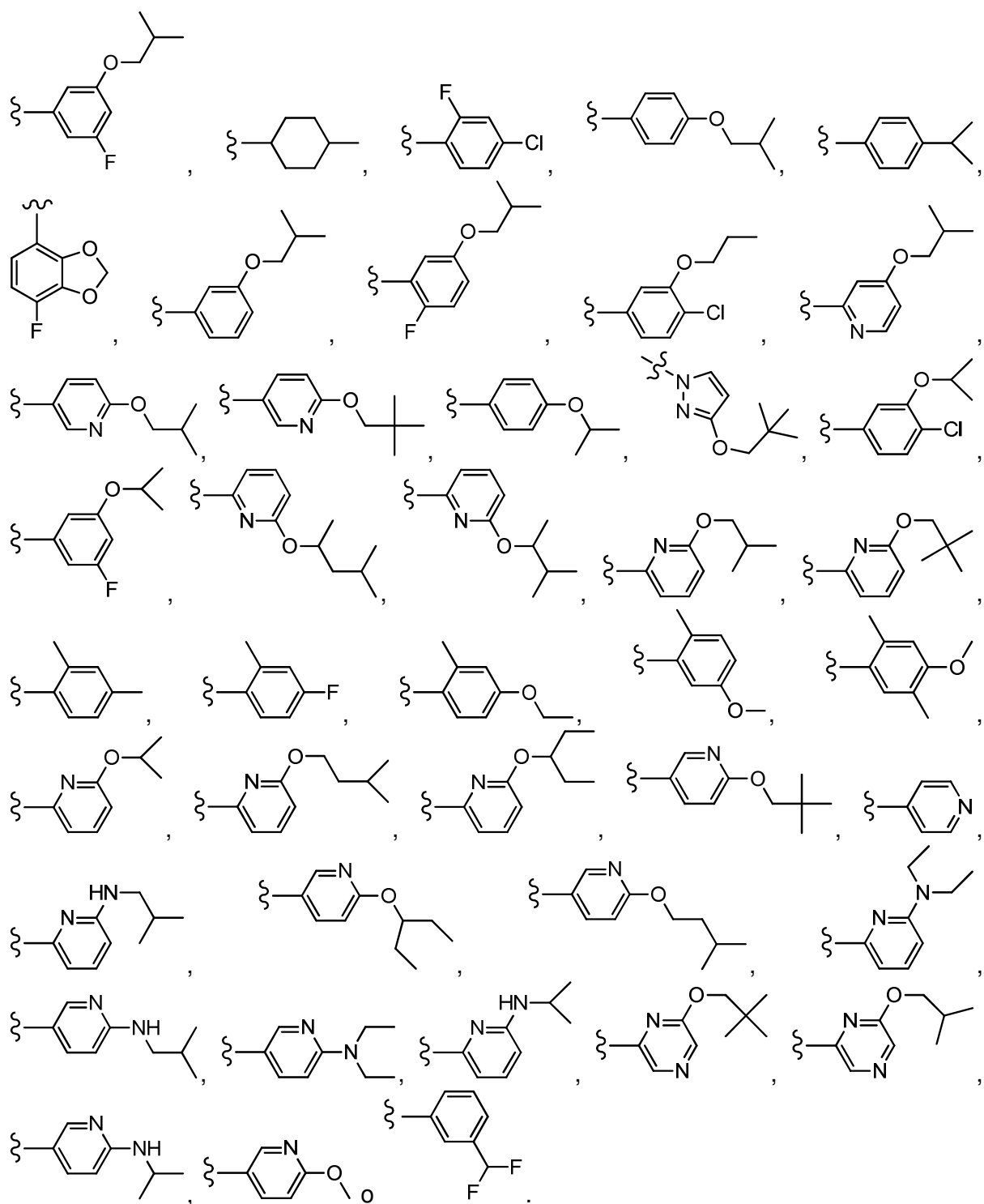
53

algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

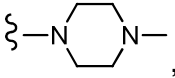
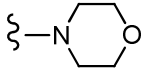
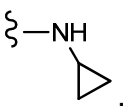
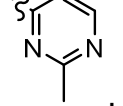
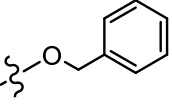
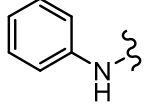
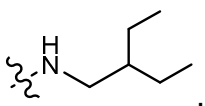
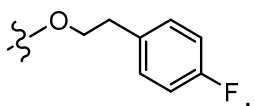
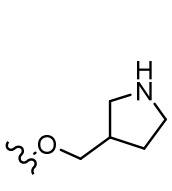
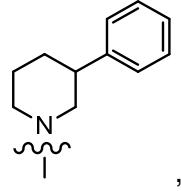
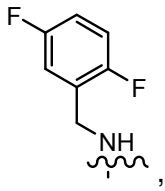
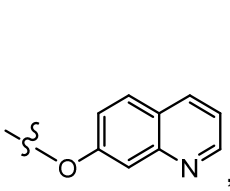
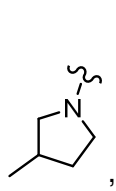
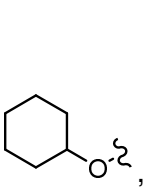
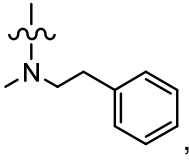
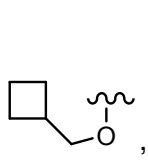
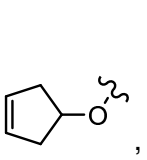
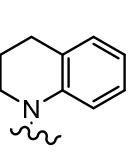
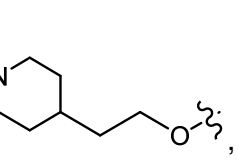
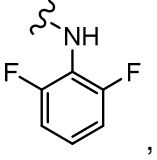
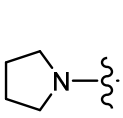
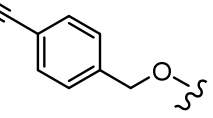
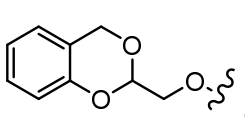
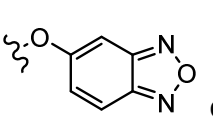
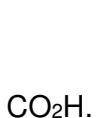
[0001] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es





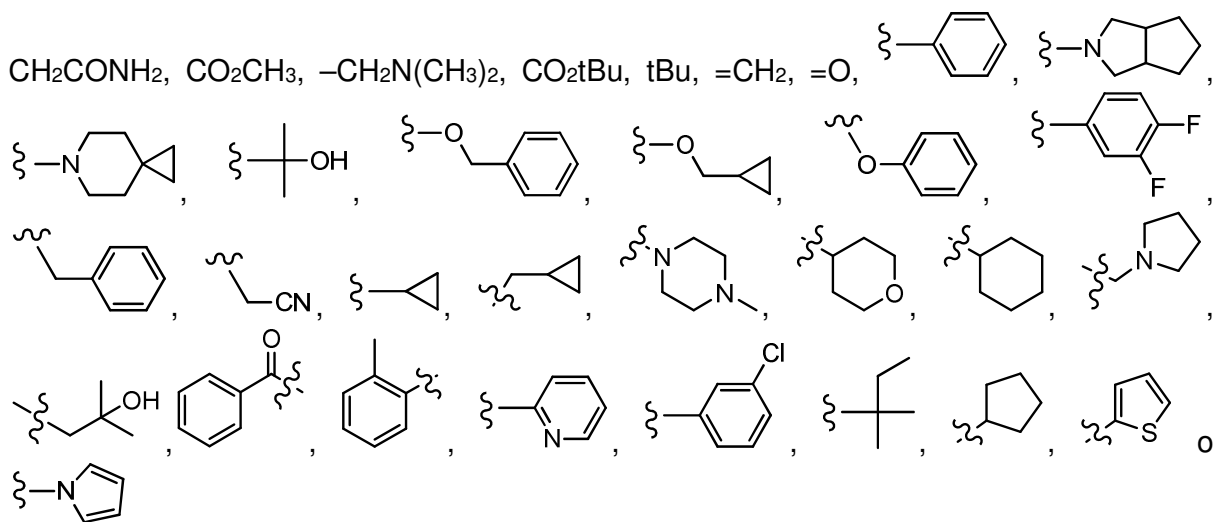
[0002] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un

(alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[0003] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  o CO₂H.

[0004] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[0005] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH,



[0006] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

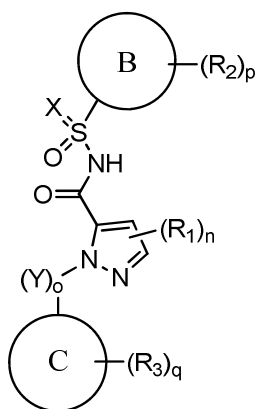
[0007] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[0008] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[0009] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo. En algunas formas de realización, R_1 es tBu. En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo y R_1 es tBu. En algunas formas de realización, Y es CH_2 . En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo, R_1 es tBu e Y es CH_2 . En algunas formas de realización, anillo B, anillo C y R_1 son fenilo e Y es CH_2 .

[0010] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ia, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[0011] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ia-i:

**Ia-i**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , S(O)NH o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

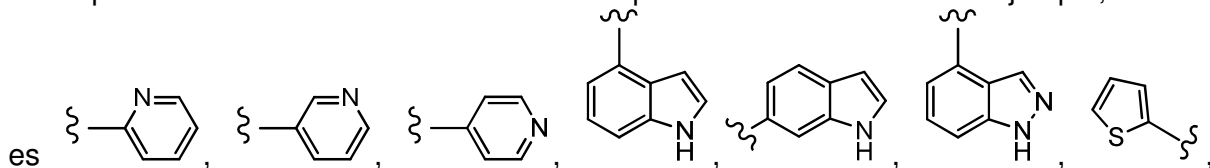
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

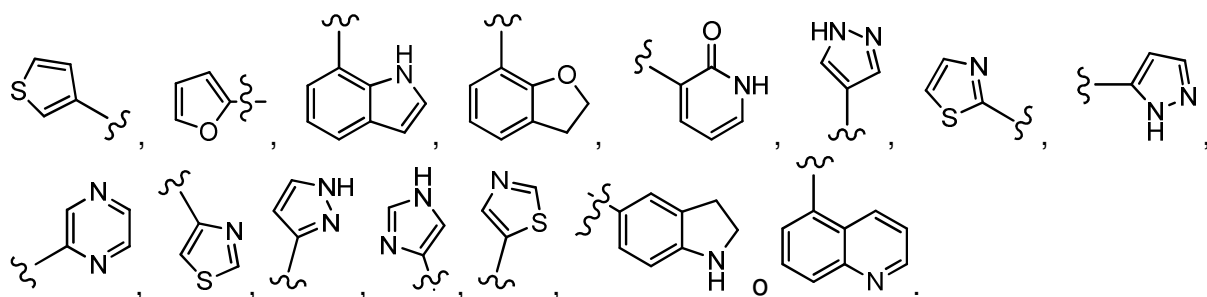
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0012] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

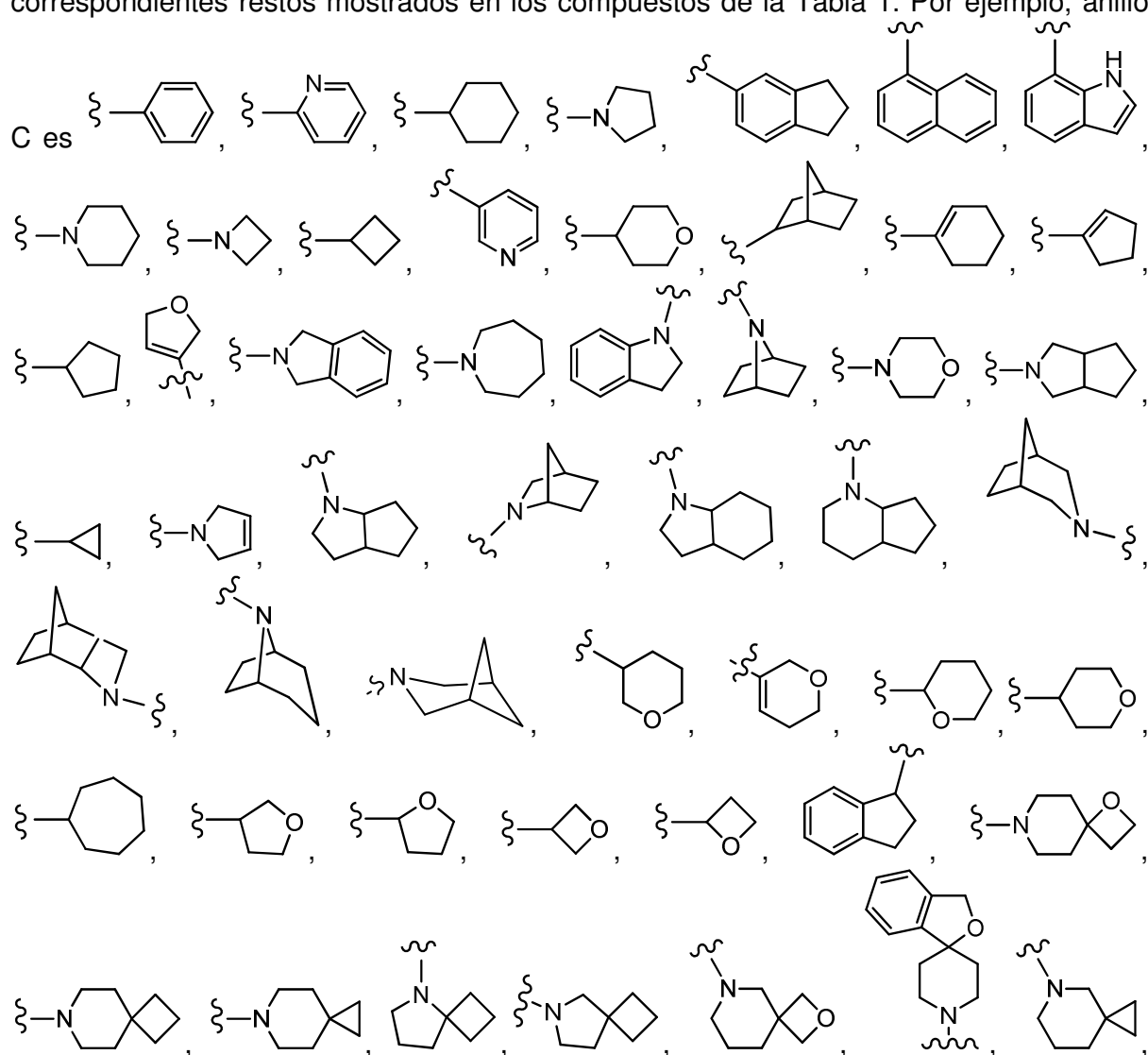
[0013] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

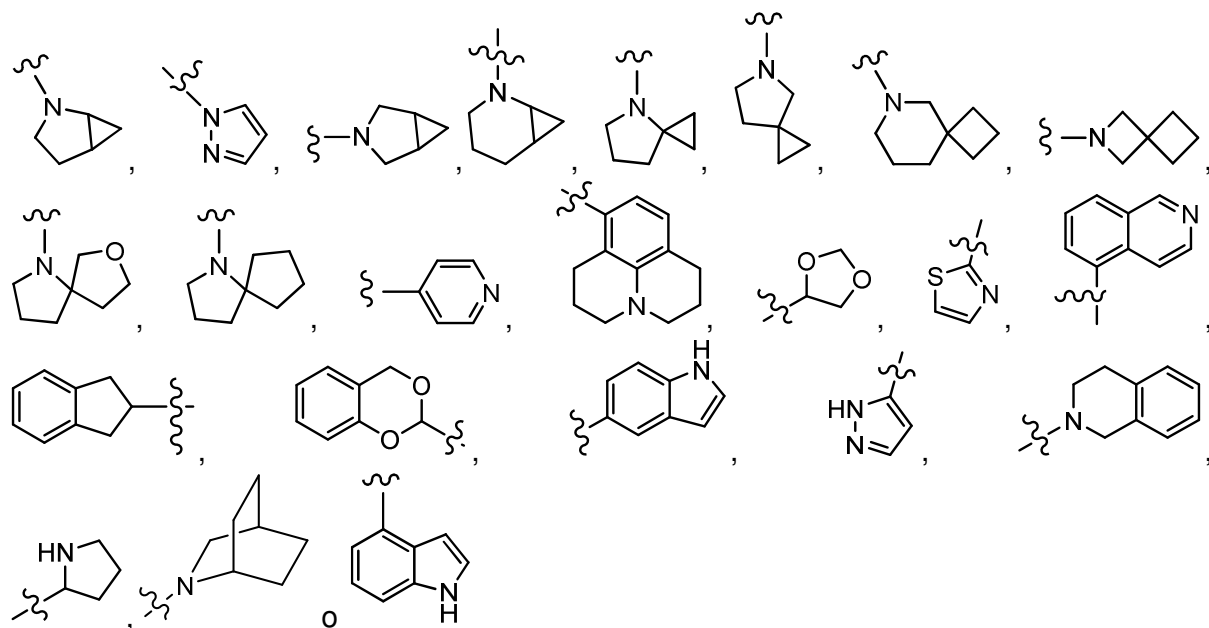




[0014] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno, piperidina o dihidroindeno.

[0015] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



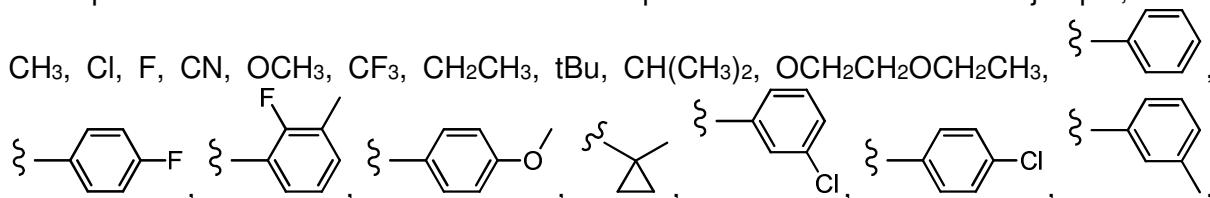


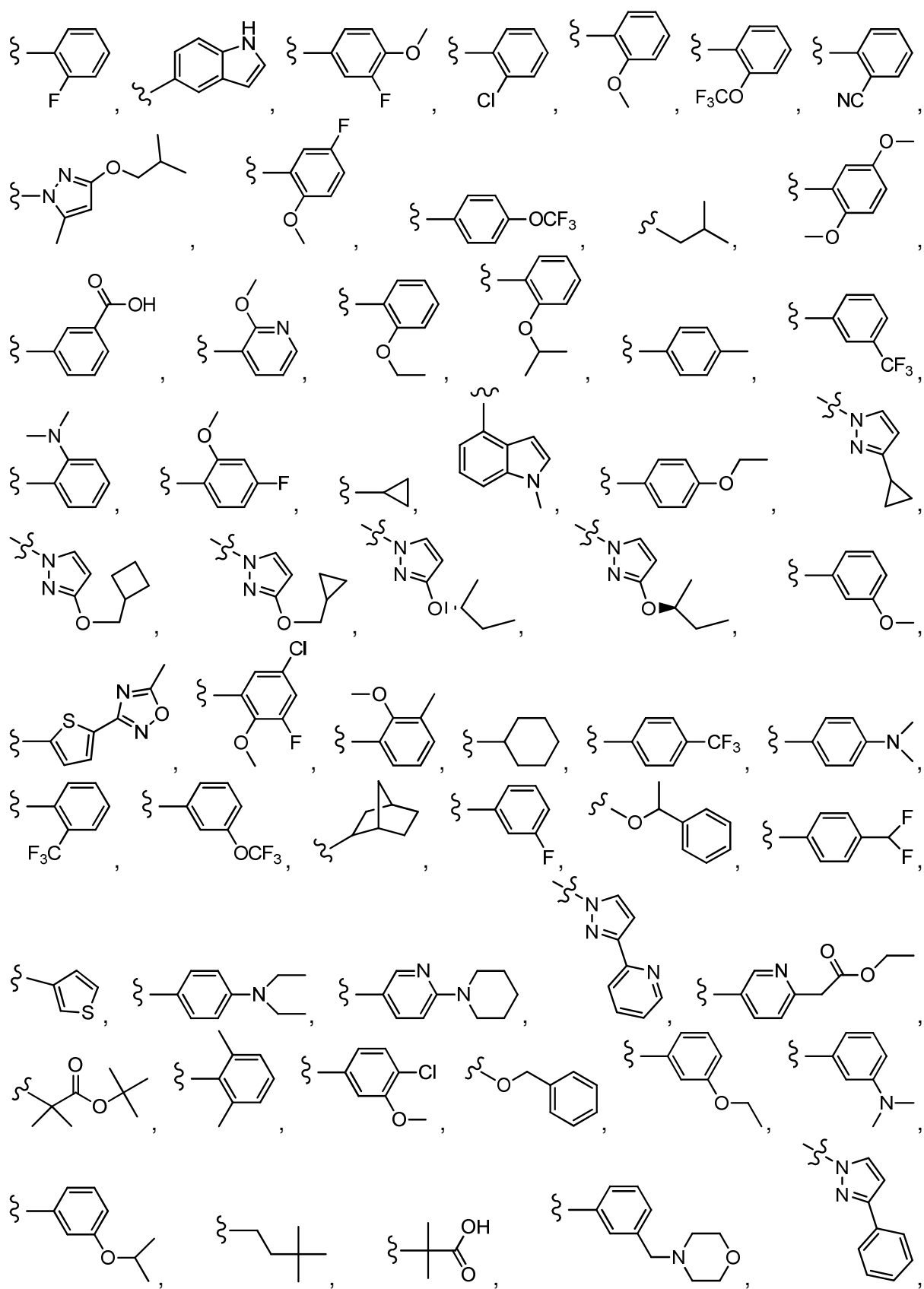
[0016] .

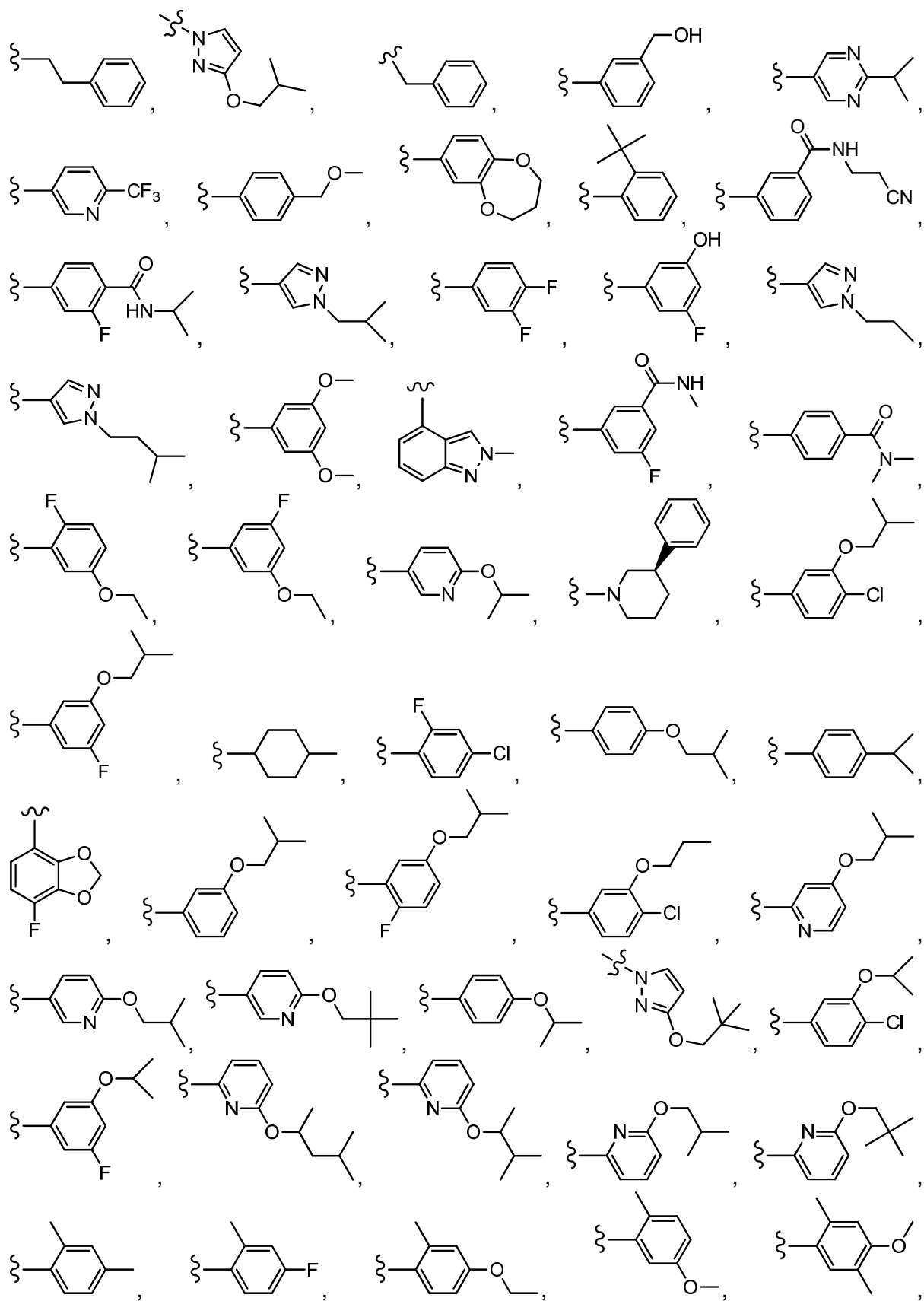
[0017] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

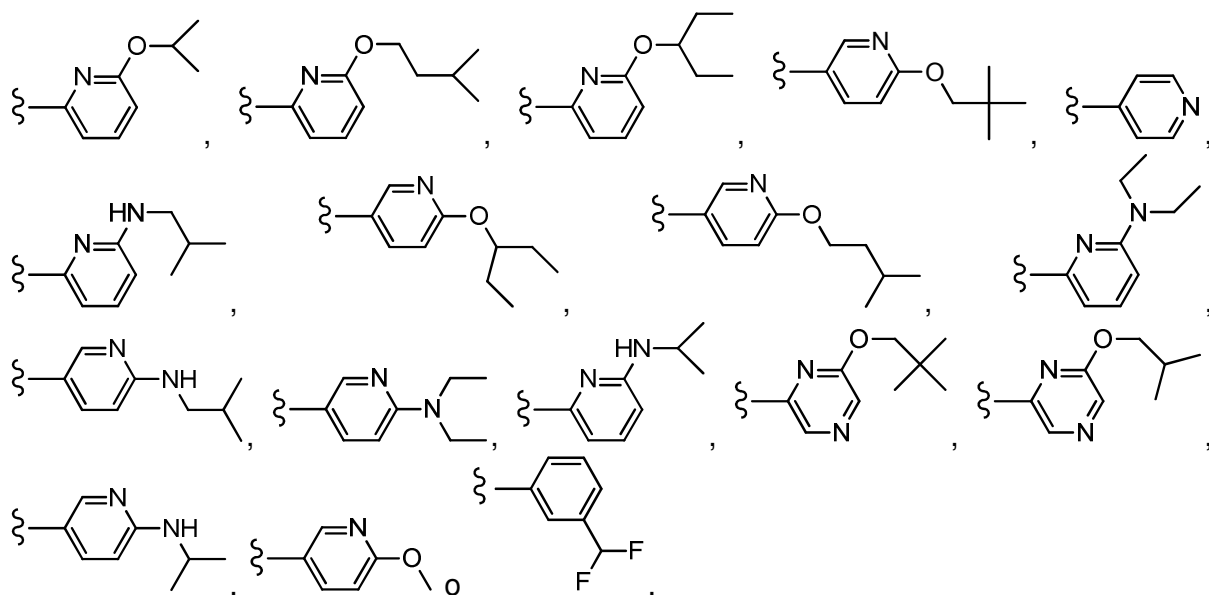
[0018] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[0019] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es



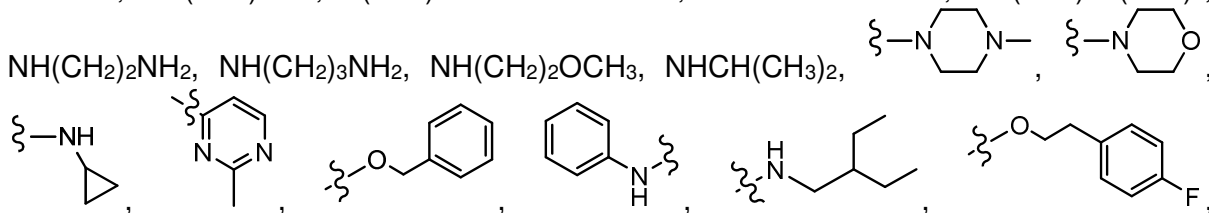


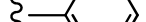


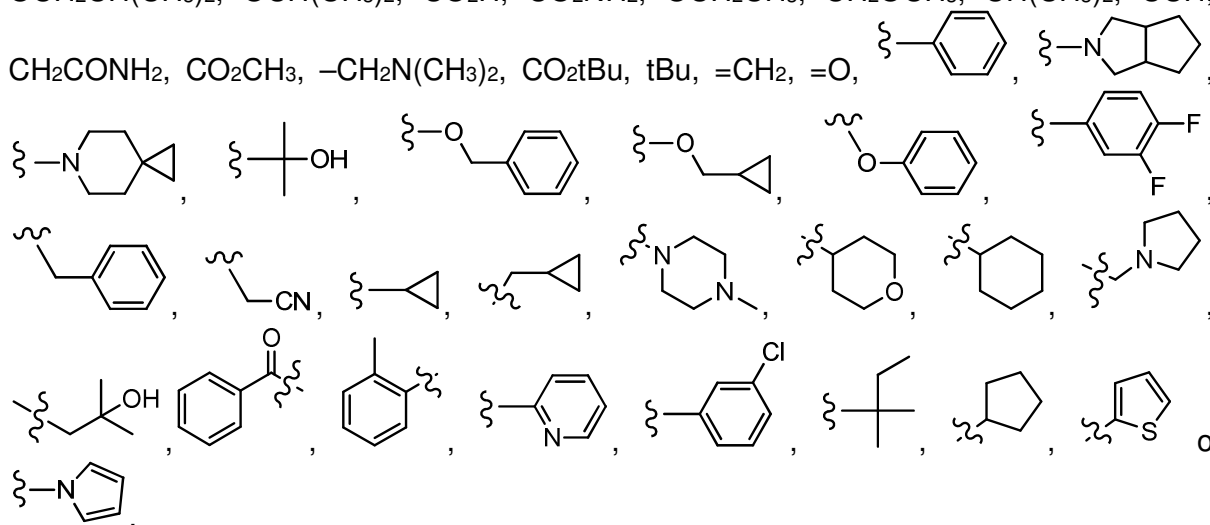


[0020] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[0021] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂,



[0023] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .

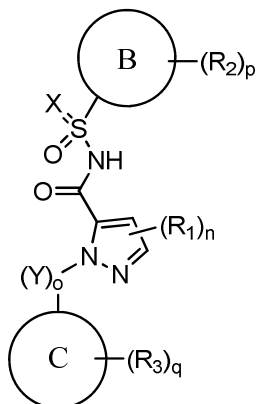


[0025] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[0026] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[0027] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ia–i, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[0028] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ia–ii:



Ia–ii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

X es O o NR;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

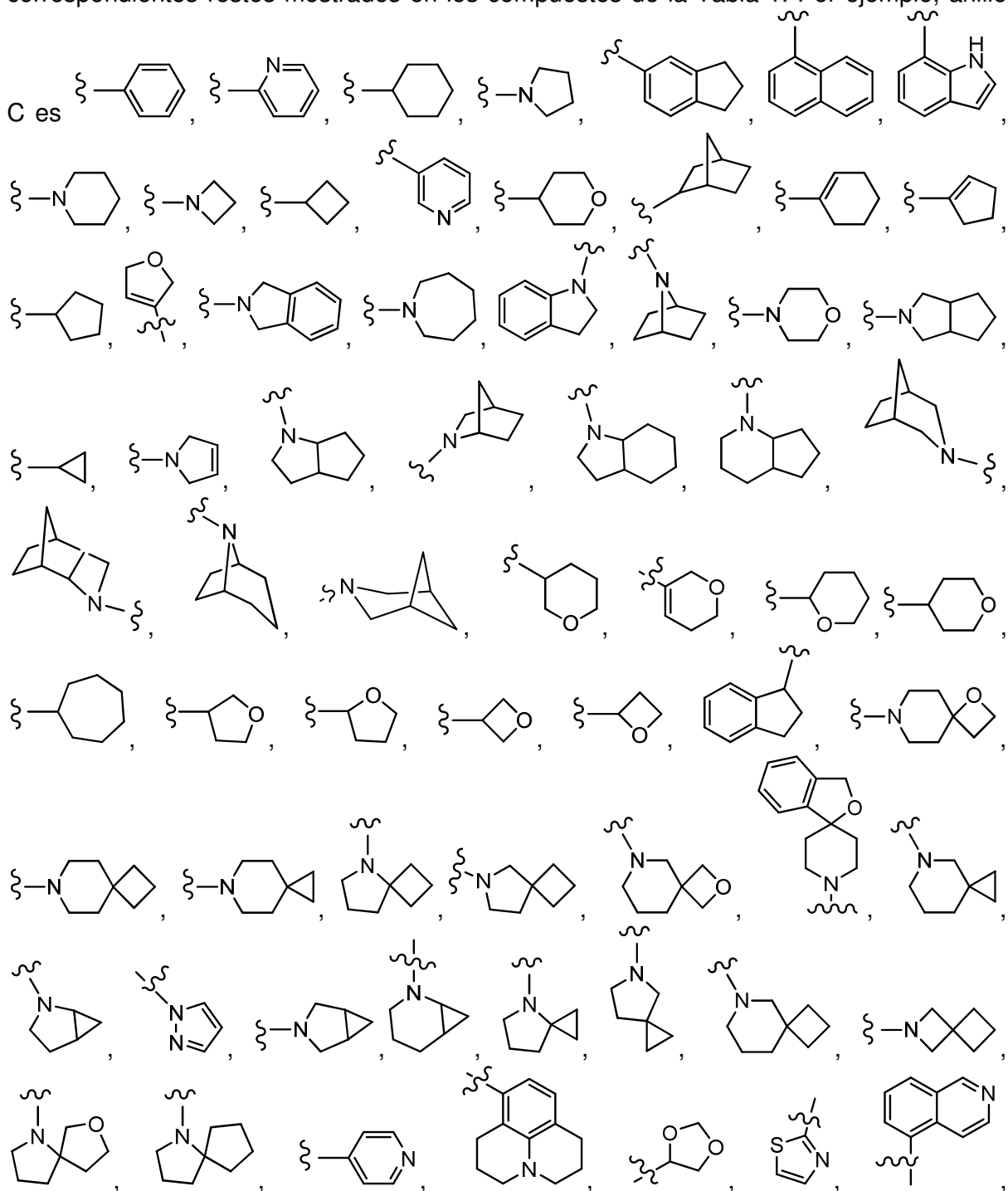
p es 0, 1, 2 ó 3; y

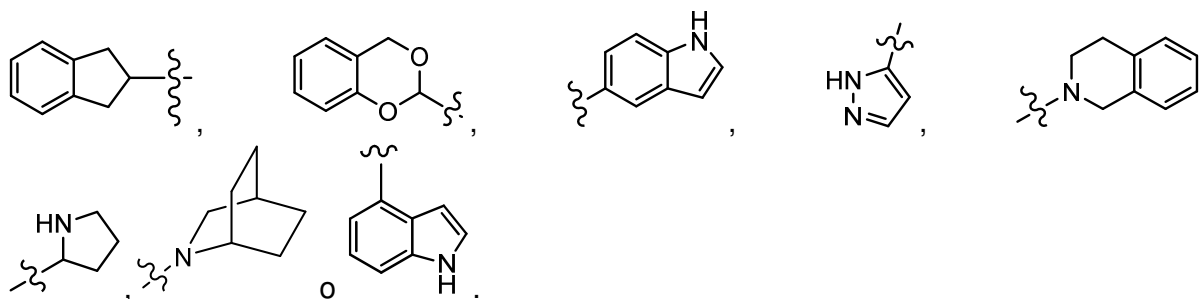
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0029] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

[0030] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno, piperidina o dihidroindeno.

[0031] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

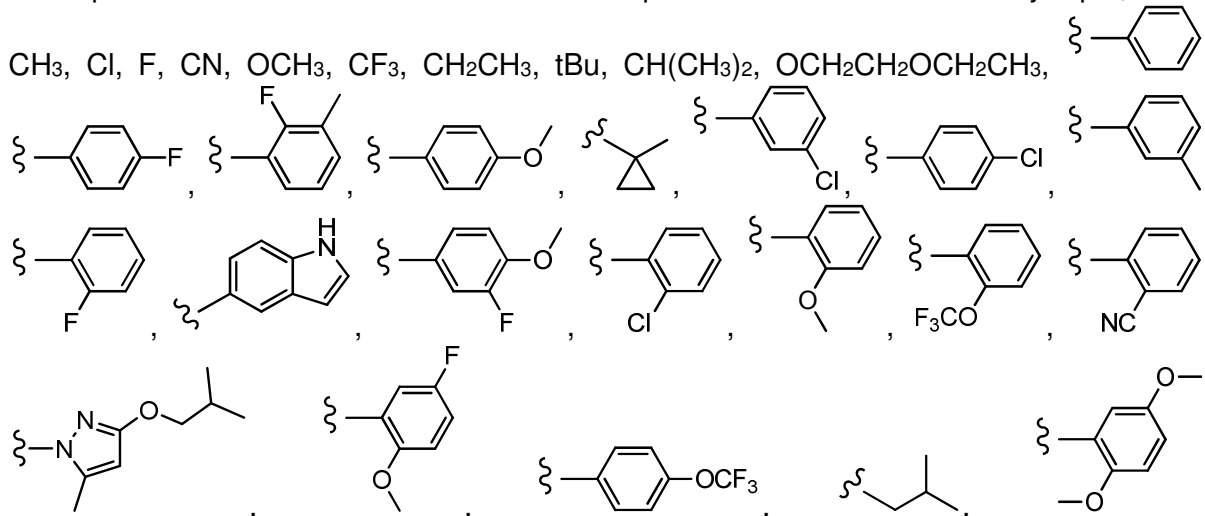


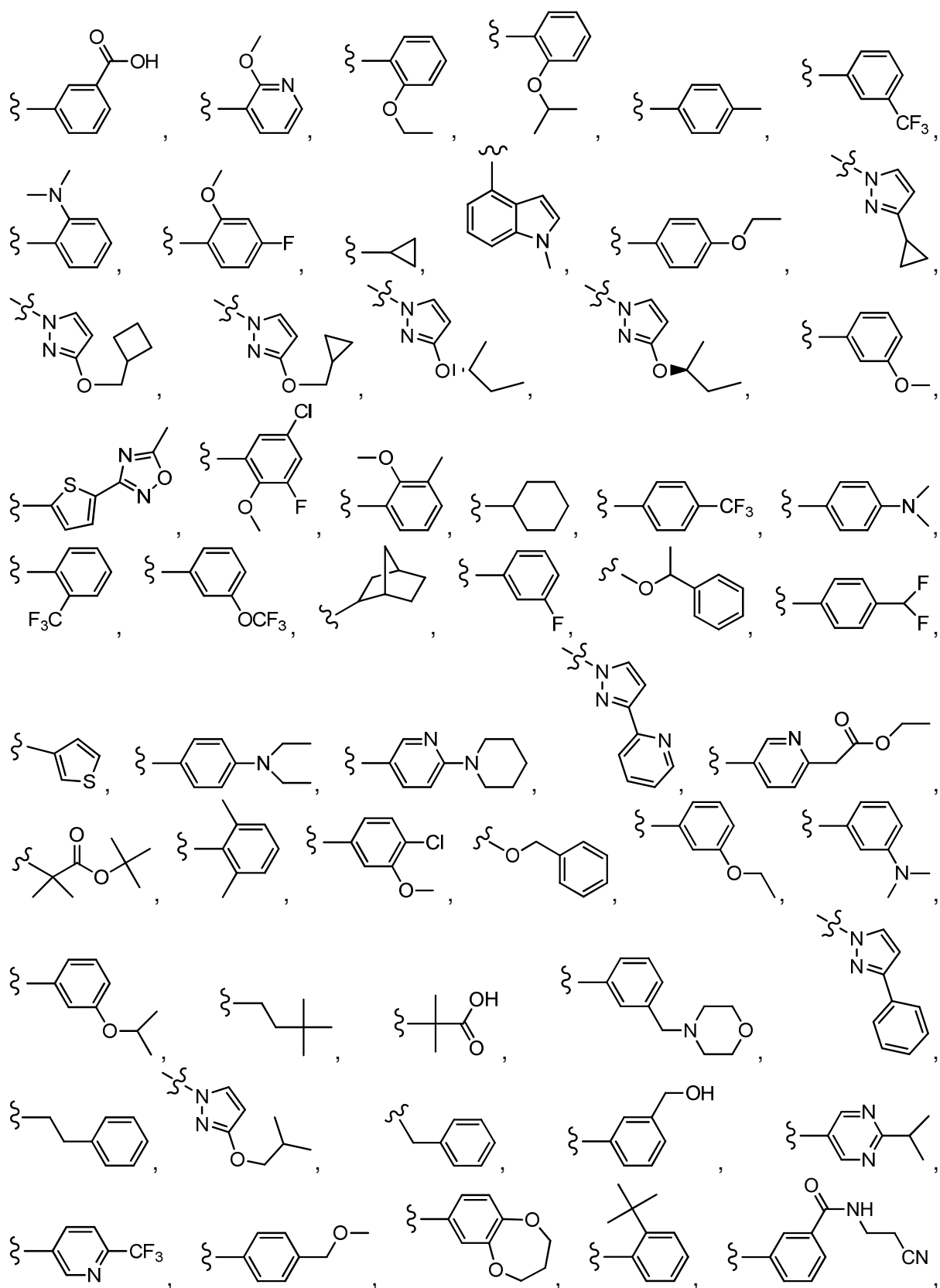


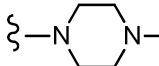
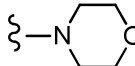
[0032] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

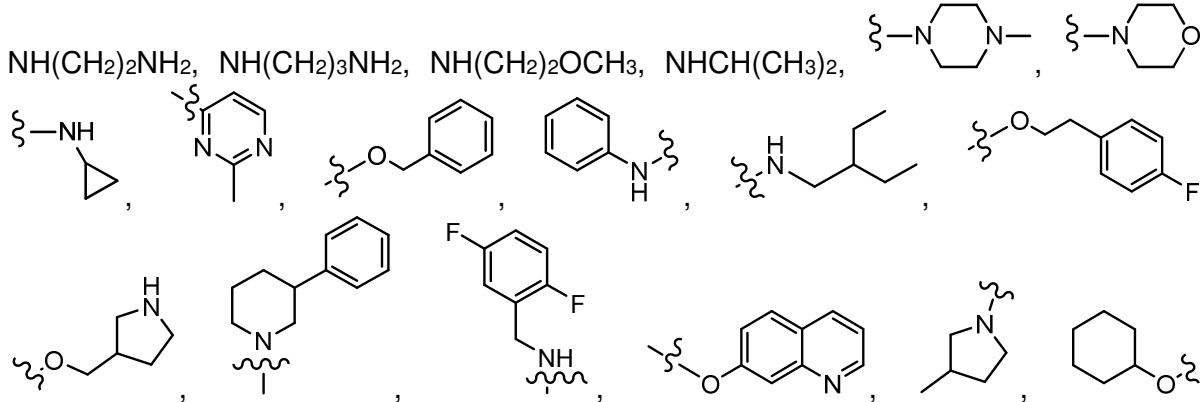
[0033] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

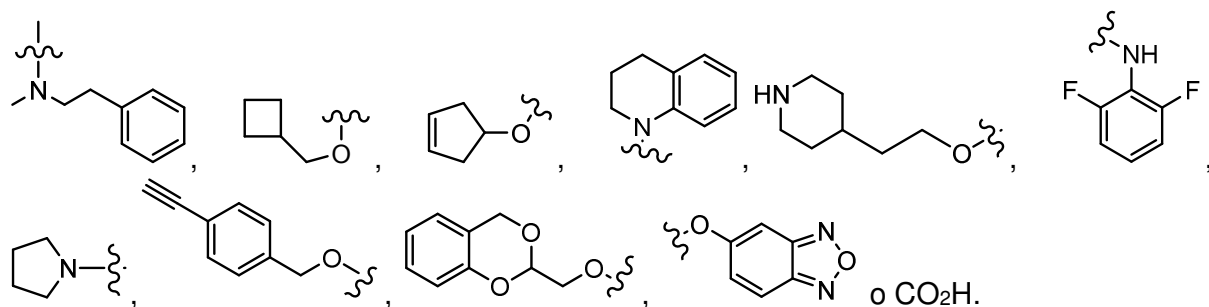
[0034] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es





[0036] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .

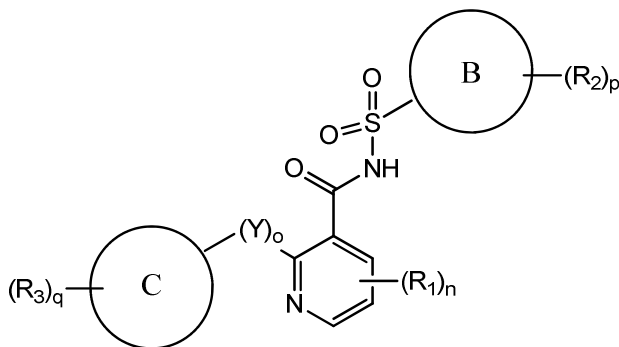




[0037] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o heteroarilo C_3 – C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[0038] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=CH_2$, $=O$,

[0043] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ib:



Ib

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} mono- o bicíclico;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un

(alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

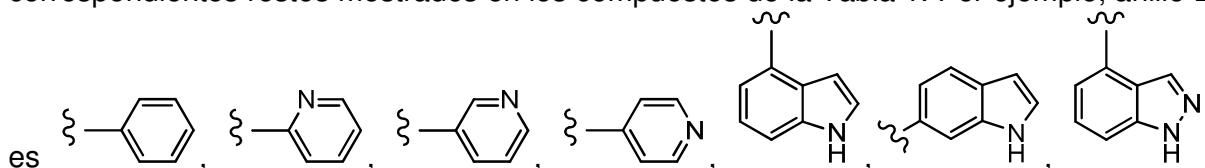
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

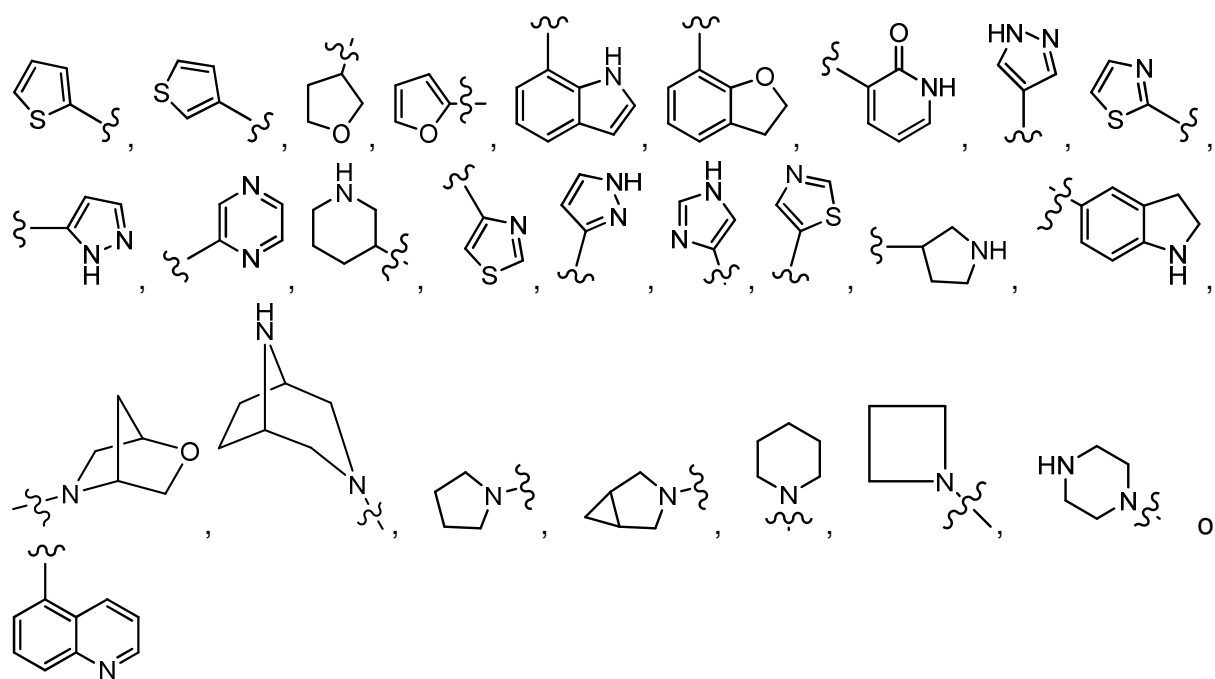
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0044] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

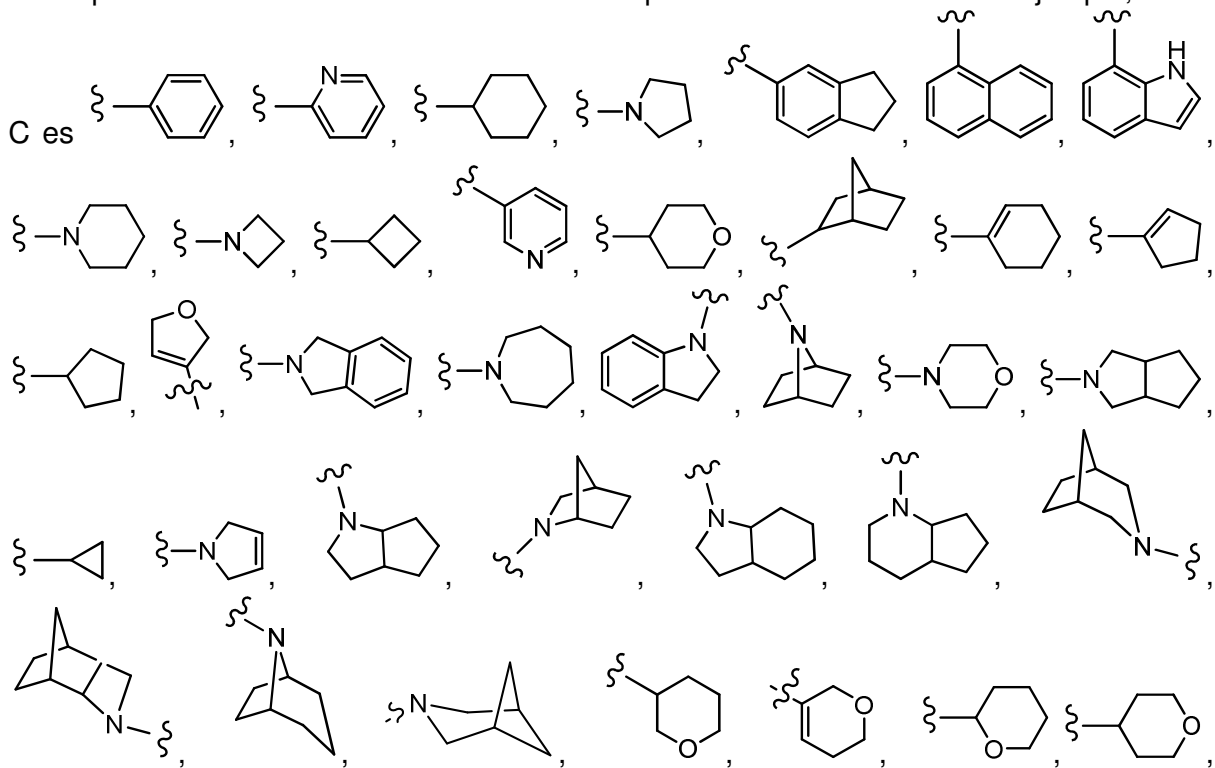
[0045] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B





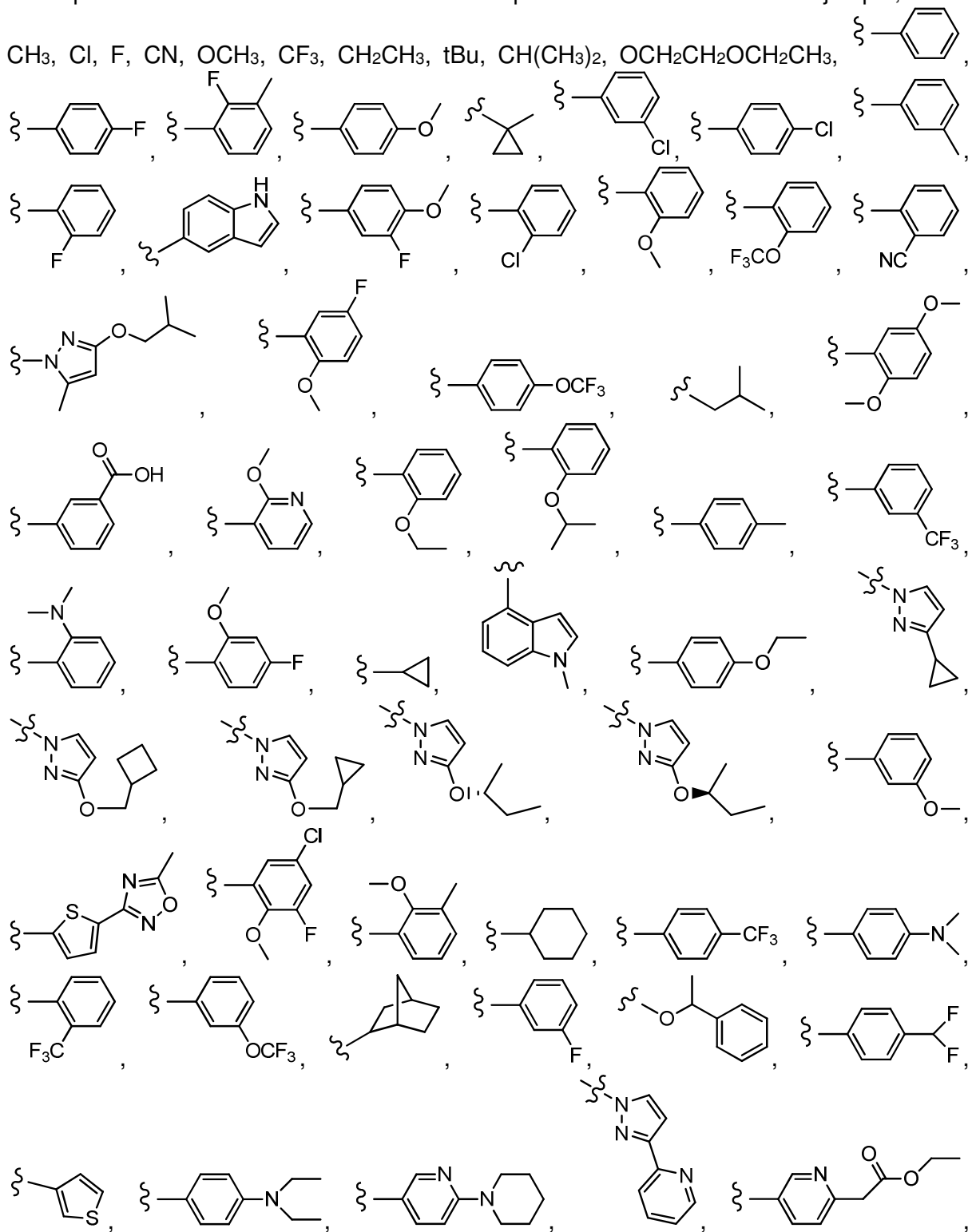
[0046] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, naftaleno, pirrolidina o dihidroindeno.

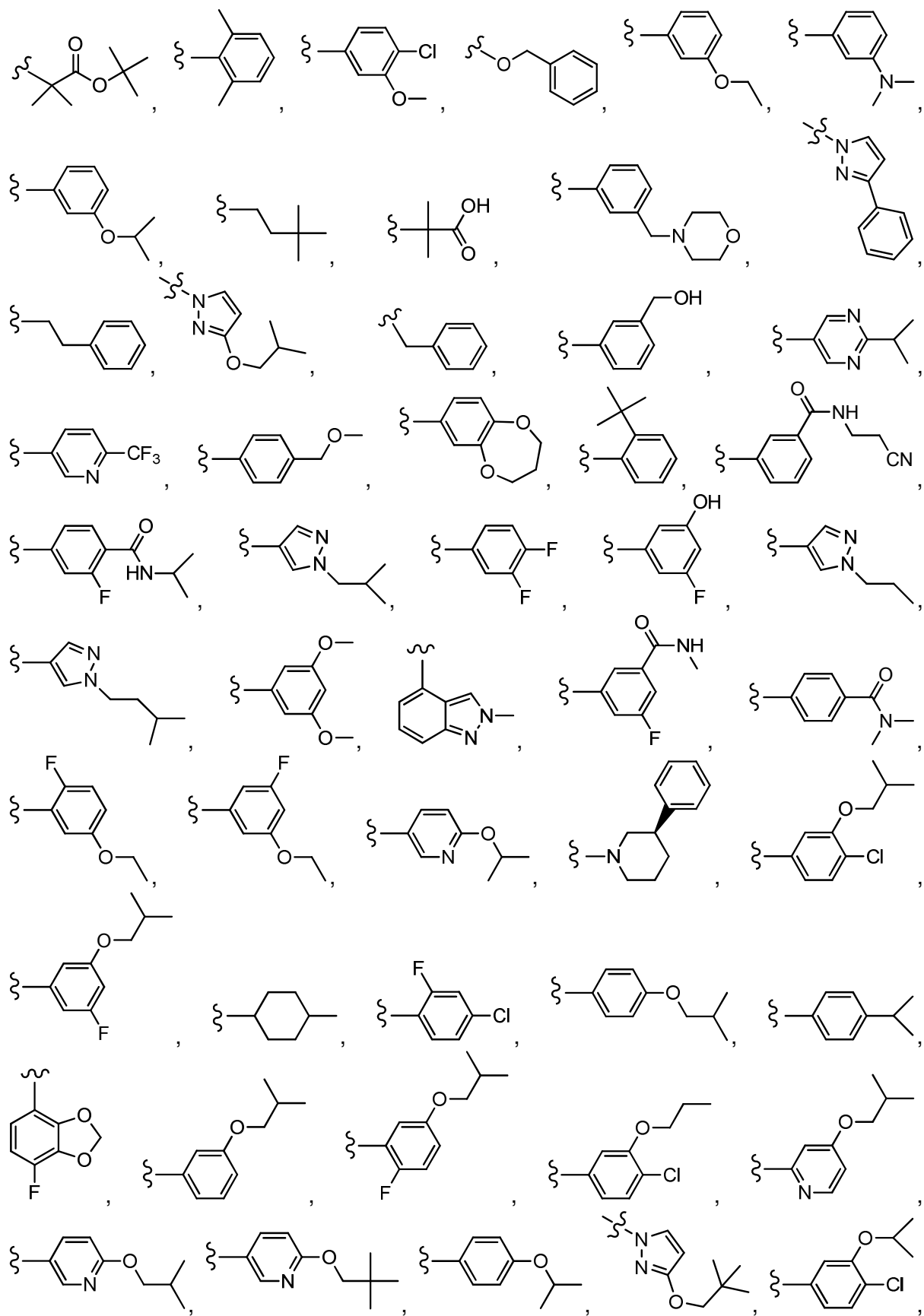
[0047] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

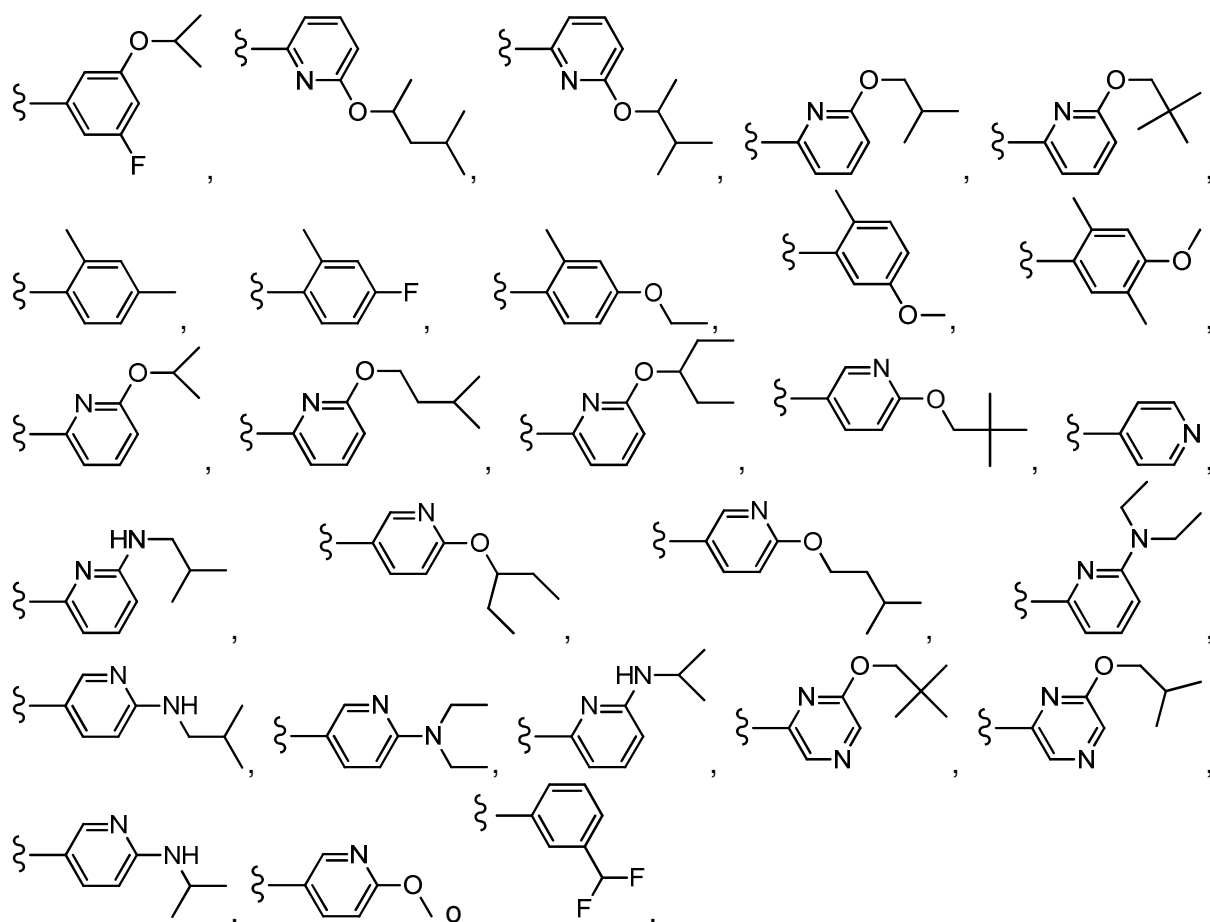


[0049] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[0050] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

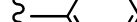






[0051] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[0052] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), *t*BuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂*t*Bu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂,

[0054] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .

[0055] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[0056] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[0057] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[0058] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo. En algunas formas de realización, anillo B es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo y anillo C es fenilo. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es O.

[0059] En algunas formas de realización, R₁ es arilo. En algunas formas de realización, anillo B, anillo C y R₁ son fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es fenilo y R₁ es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B, anillo C y R₁ son fenilo e Y es CH₂. En algunas formas de realización, anillo B, anillo C y R₁ son fenilo e Y es O. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es fenilo, R₁ es fenilo e Y es CH₂. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es fenilo, R₁ es fenilo e Y es O.

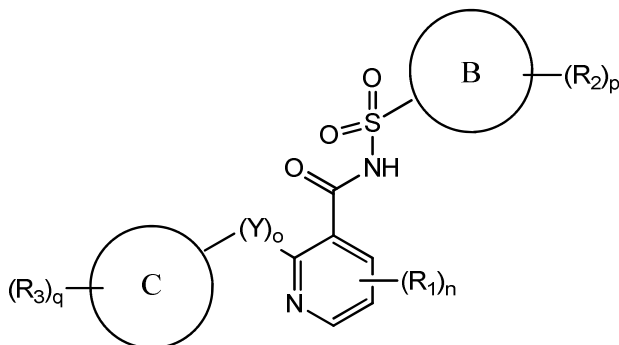
[0060] En algunas formas de realización, anillo C es heterocíclico. En algunas formas de realización, anillo C es pirrolodina. En algunas formas de realización, anillo C es piperidina. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es heterocíclico. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es heterocicloalquilo y R₁ es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, anillo C es heterocicloalquilo y R₁ es fenilo.

[0061] En algunas formas de realización, R₁ es heteroarilo. En algunas formas de realización, anillo C es pirrolidina y R₁ es heteroarilo. En algunas formas de realización, anillo C es pirrolidina y R₁ es pirrozol. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es pirrolidina y R₁ es heteroarilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es heterocicloalquilo y R₁ es piridilo.

[0062] En algunas formas de realización, R_1 es cicloalquilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo y R_1 es cicloalquilo.

[0063] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[0064] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-i:



Ib-i

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo

heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

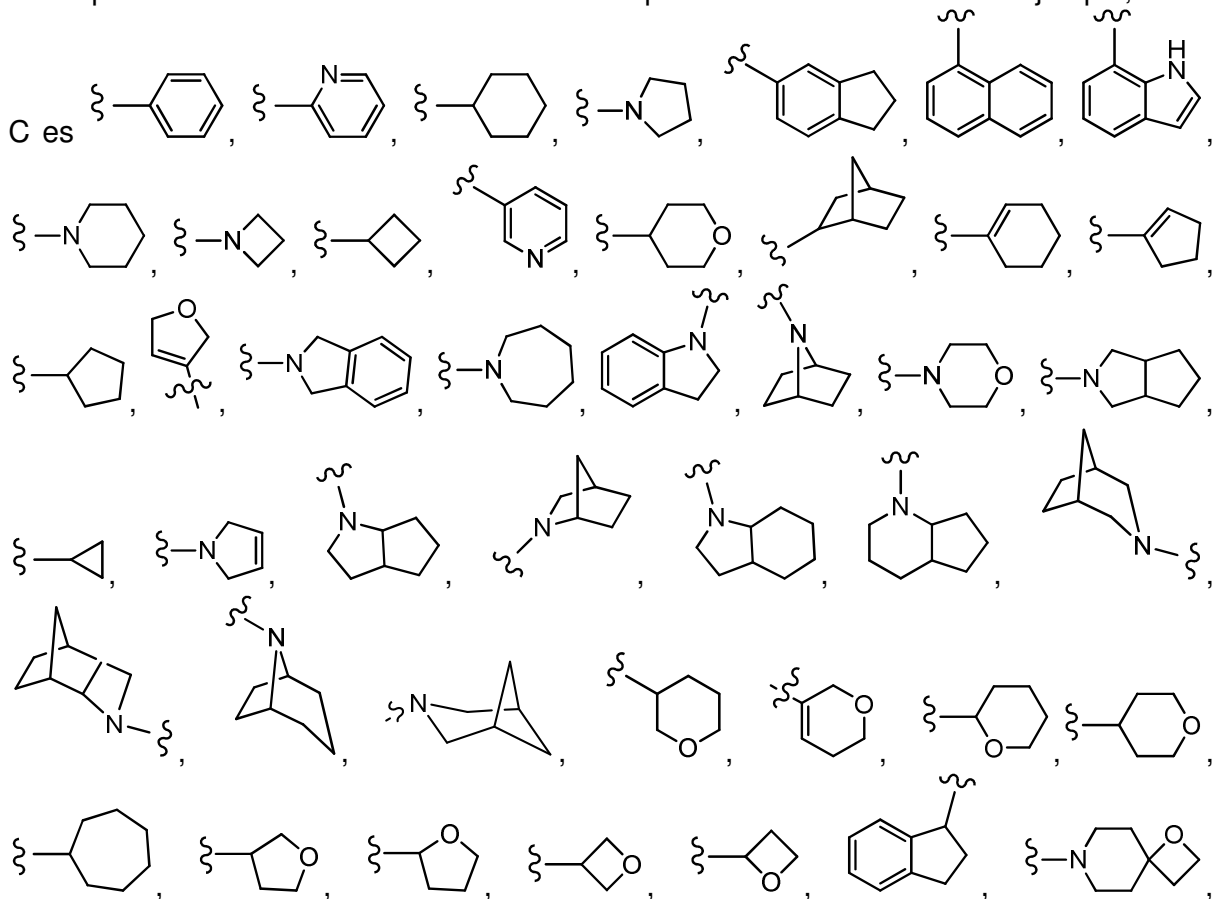
p es 0, 1, 2 ó 3; y

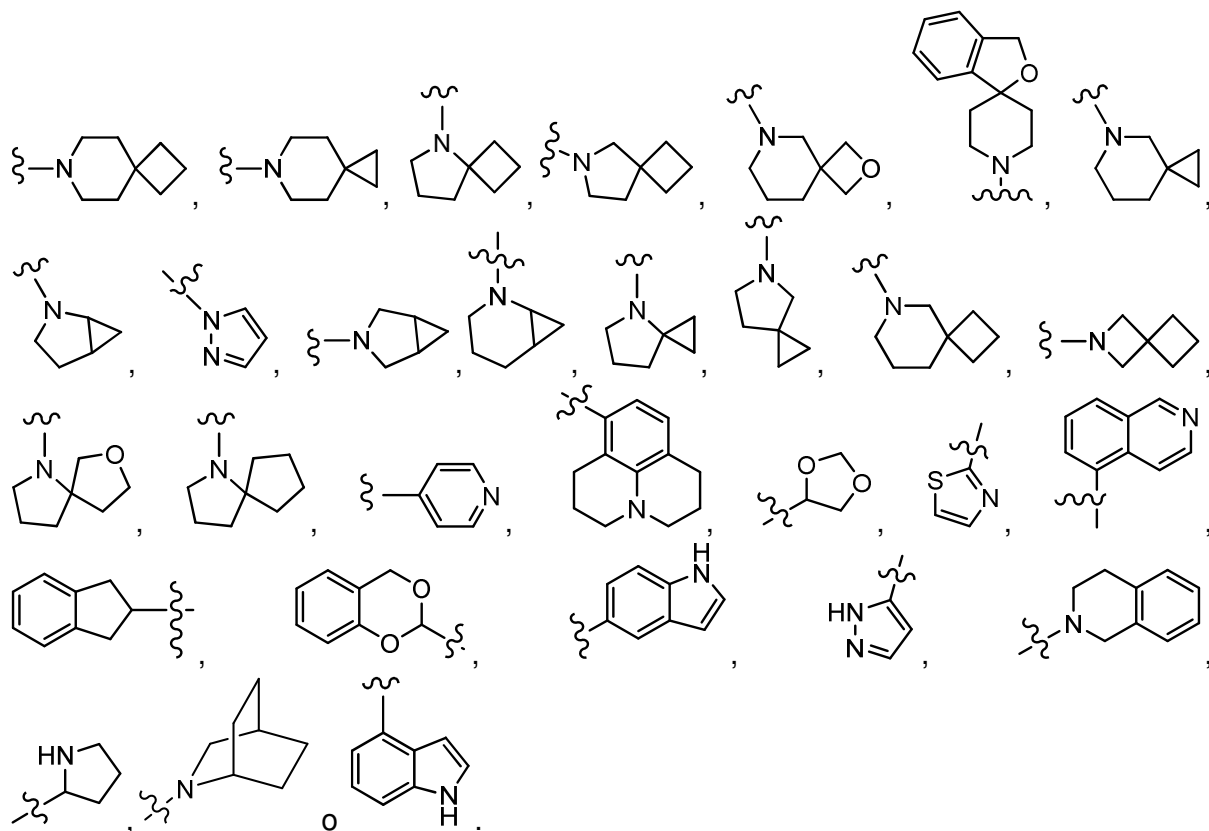
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0065] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

[0066] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

[0068] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

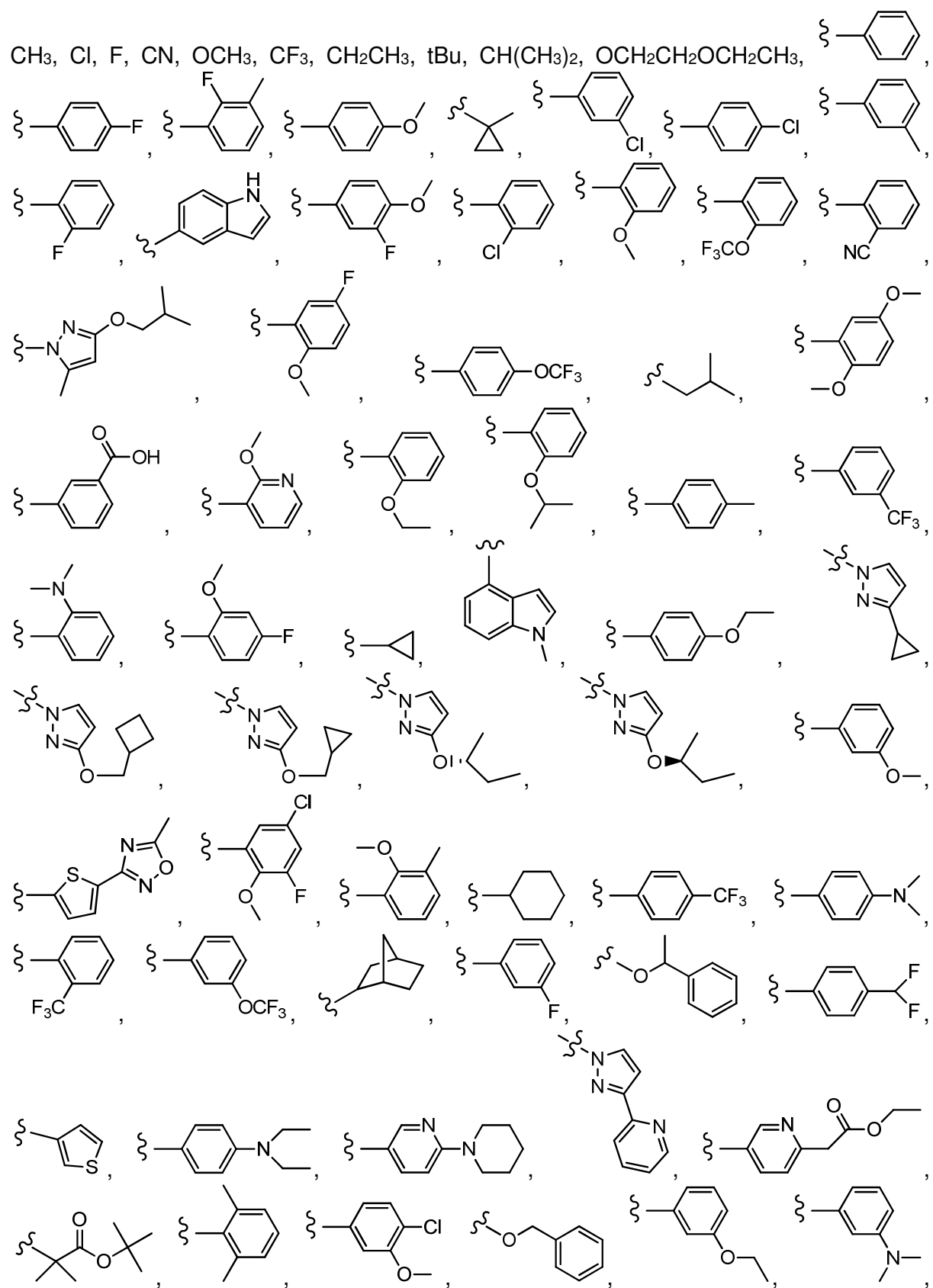


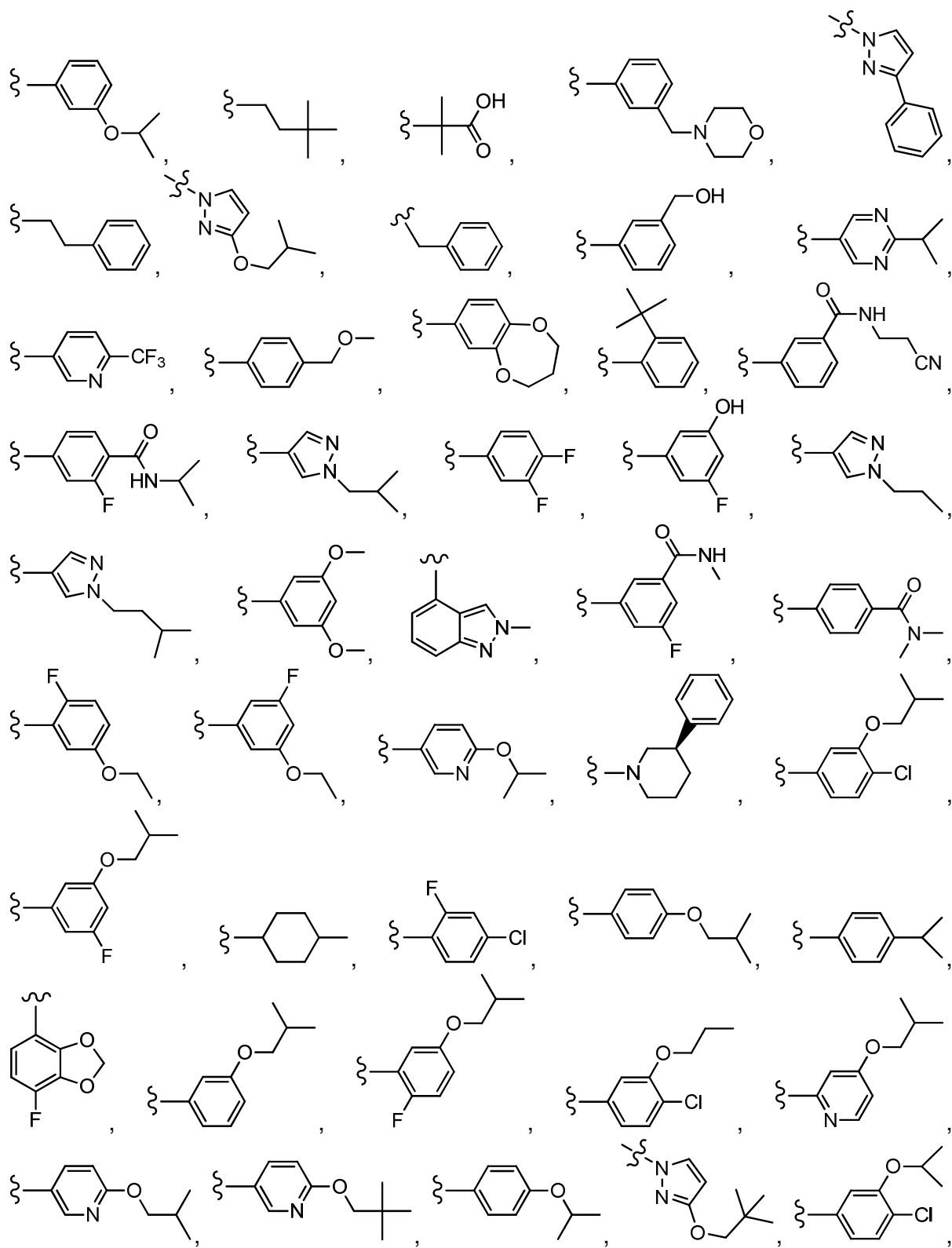


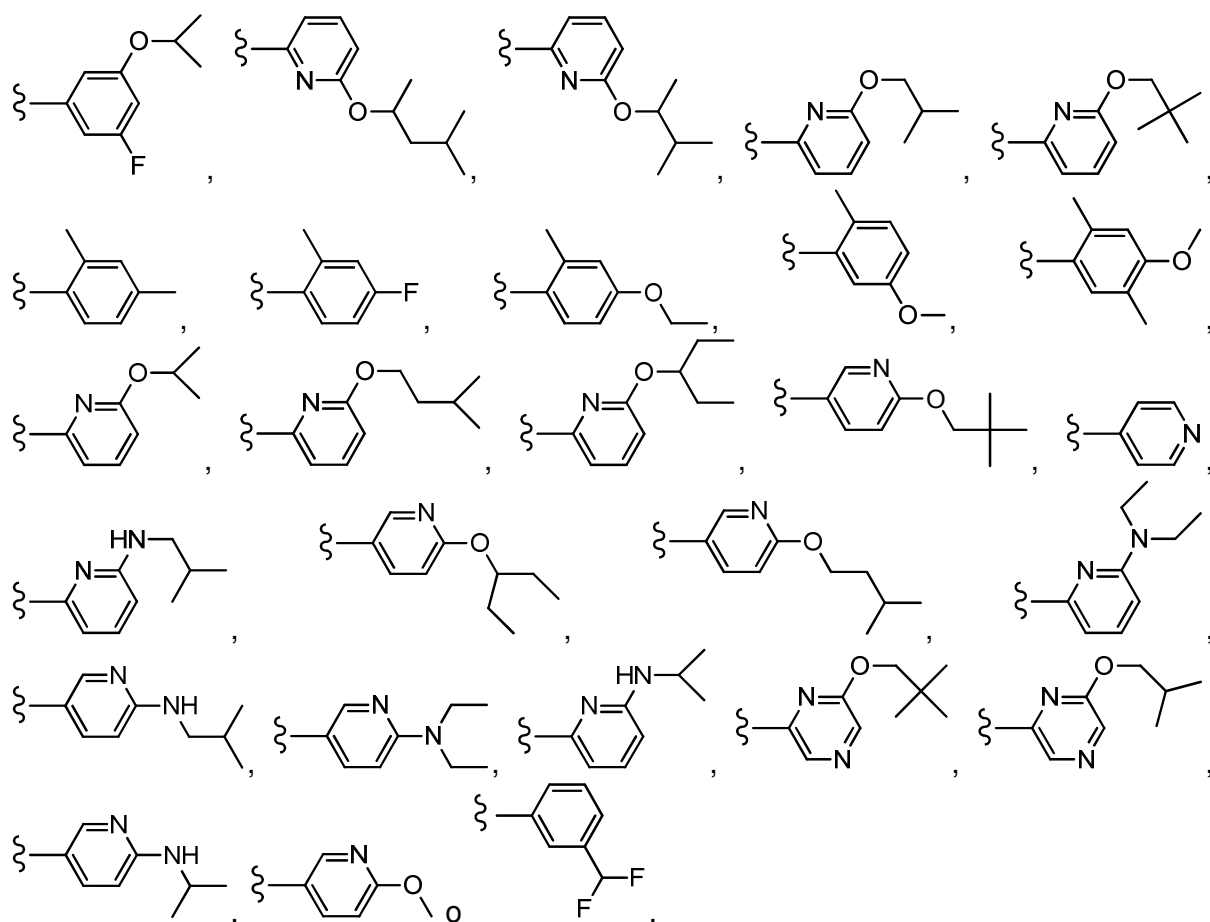
[0069] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[0070] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[0071] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

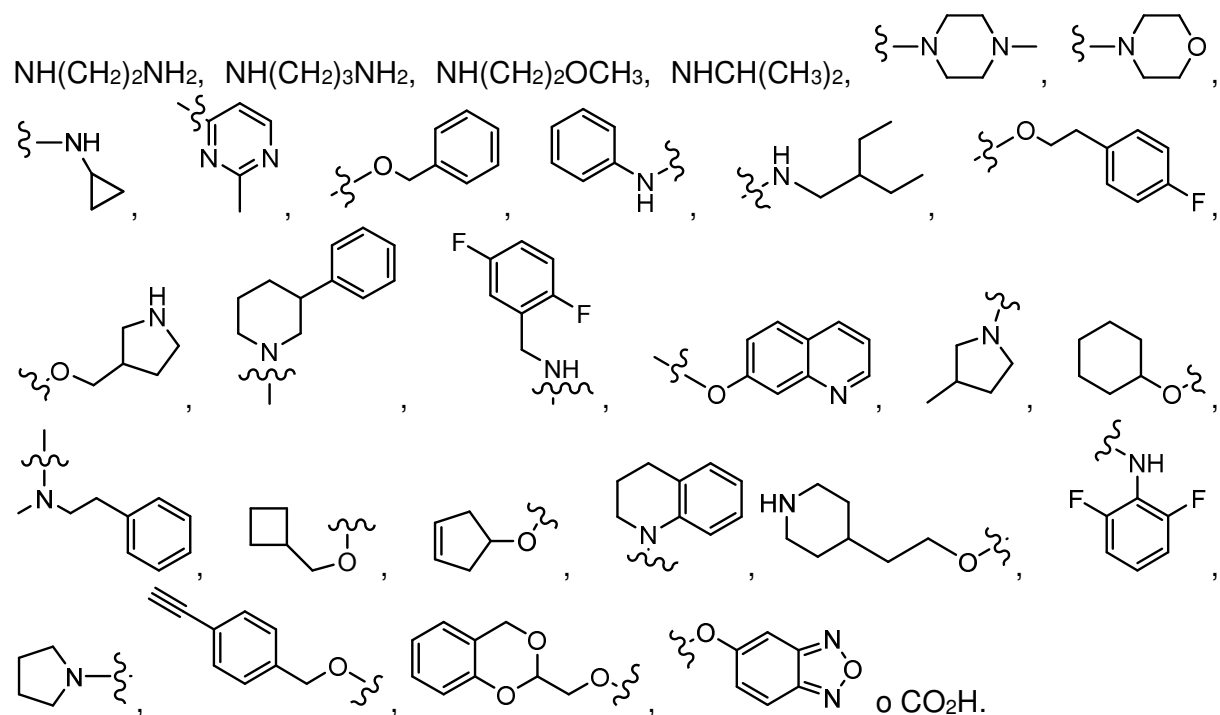






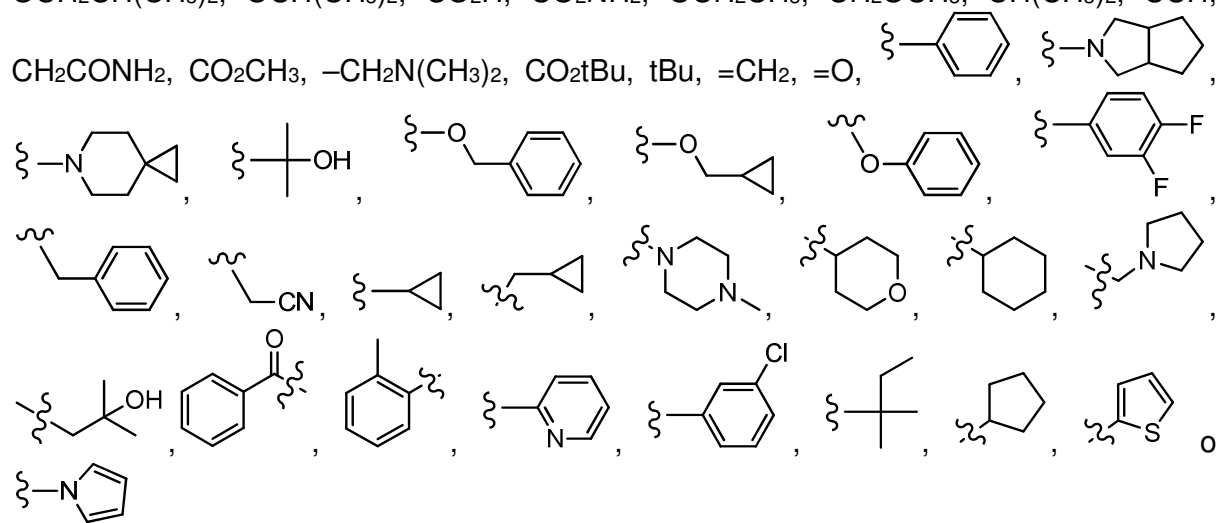
[0072] En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3 – C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1 – C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[0073] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$,



[0074] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o fluoroalquilo, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ o heteroarilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[0075] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu, $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$,



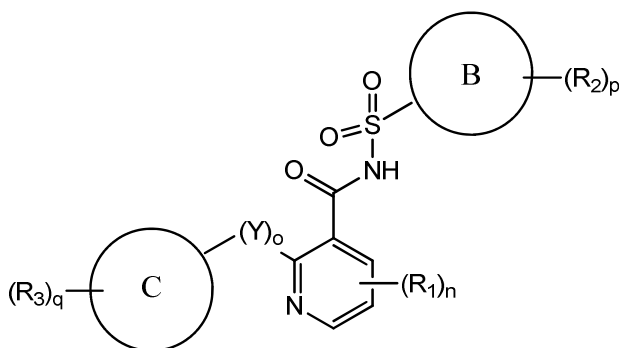
[0076] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[0077] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[0078] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[0079] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-i, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[0080] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-ii:



Ib-ii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico

C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

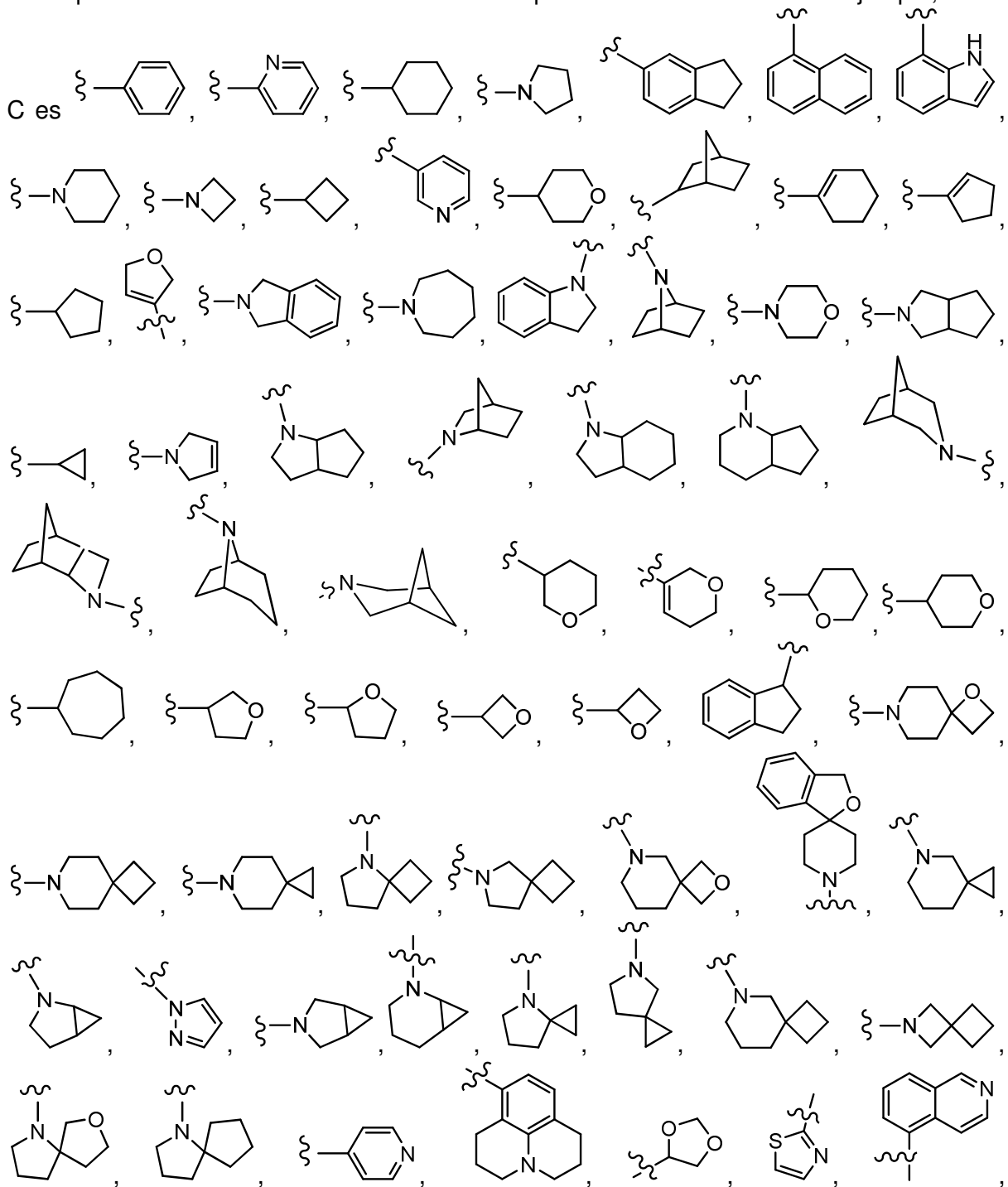
p es 0, 1, 2 ó 3; y

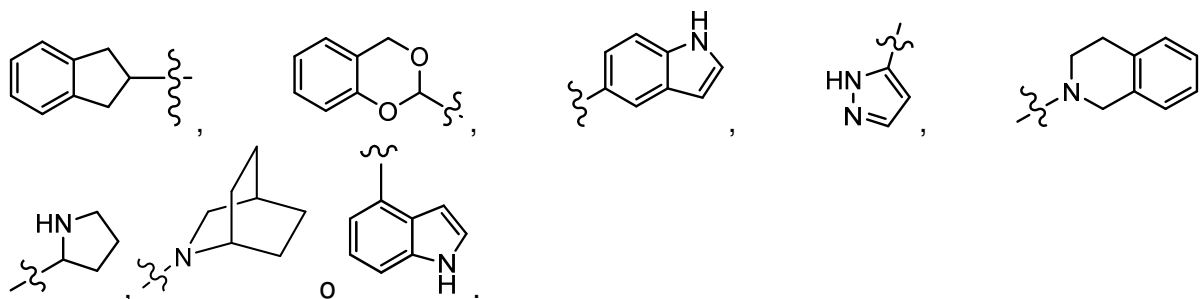
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0081] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

[0082] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, naftaleno, pirrolidina o dihidroindeno.

[0083] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

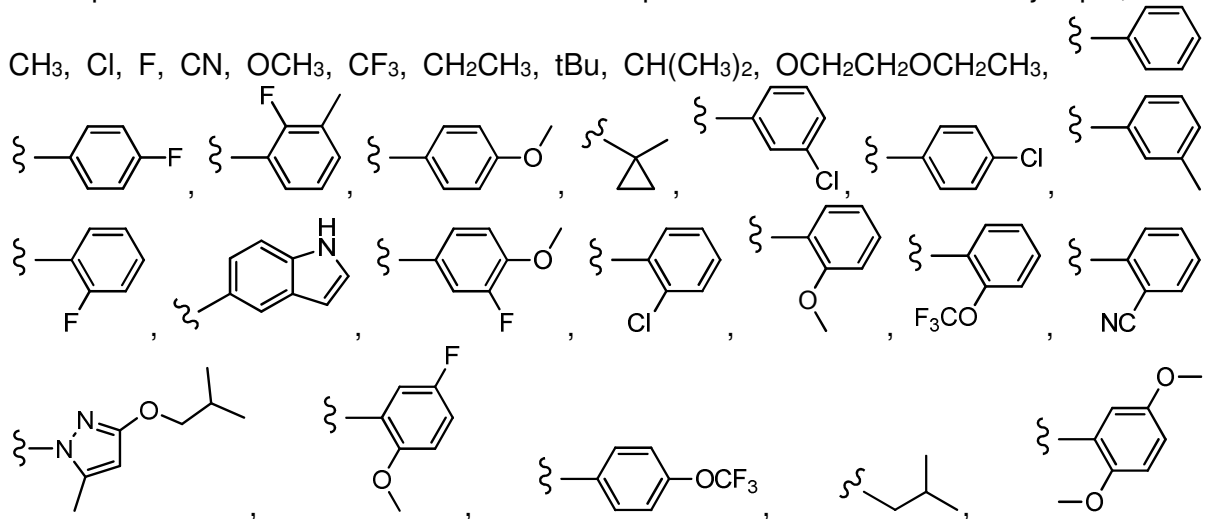


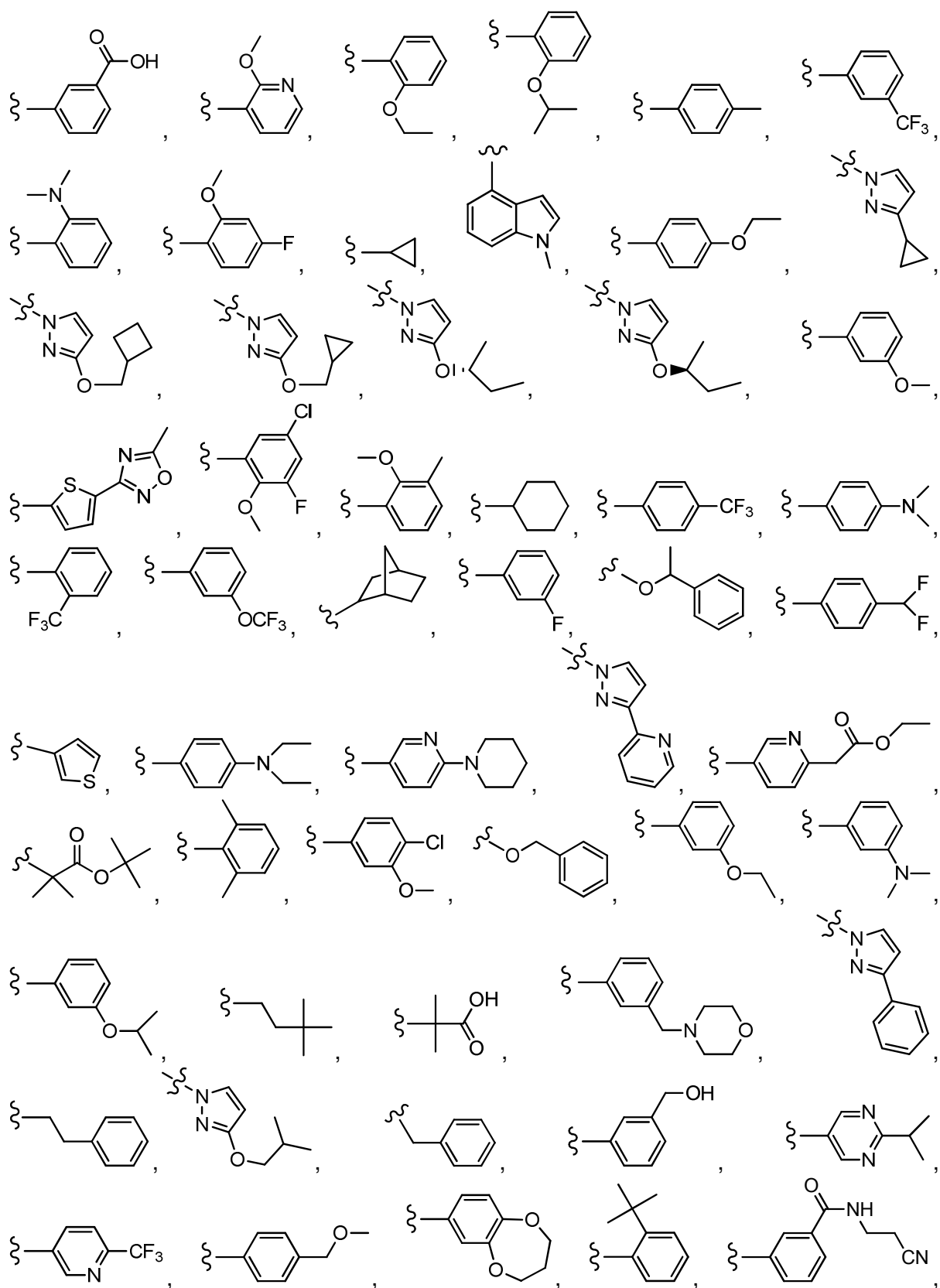


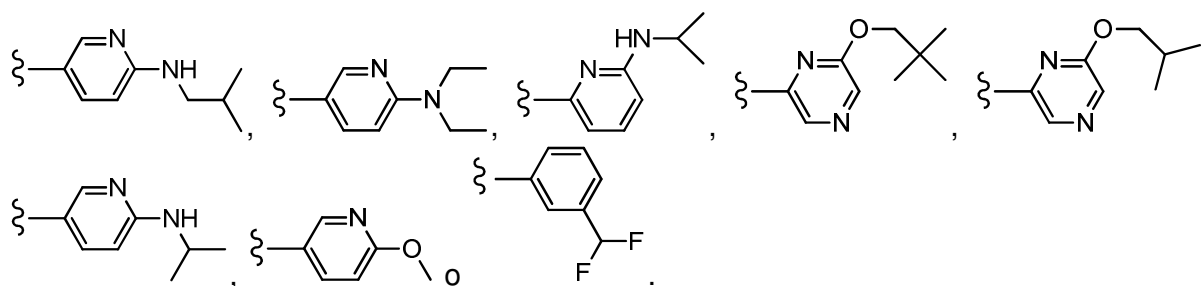
[0084] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[0085] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

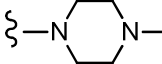
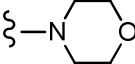
[0086] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

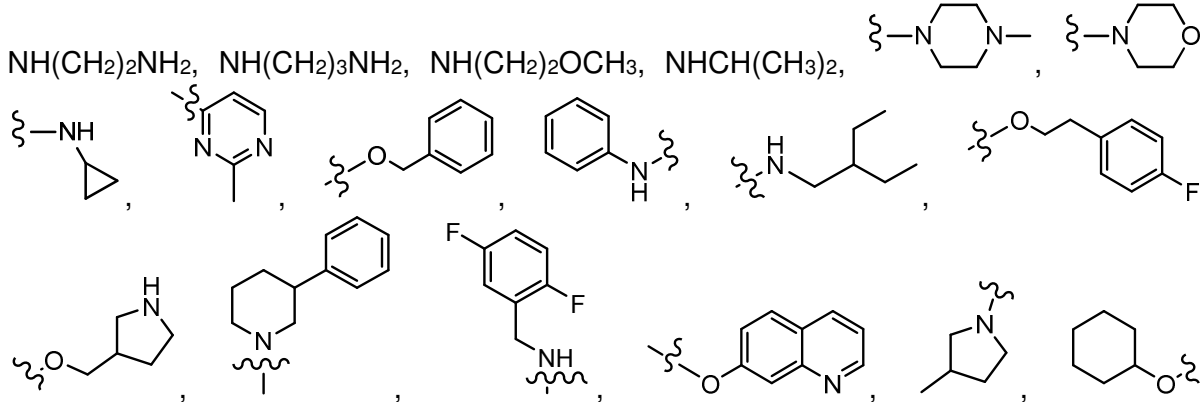




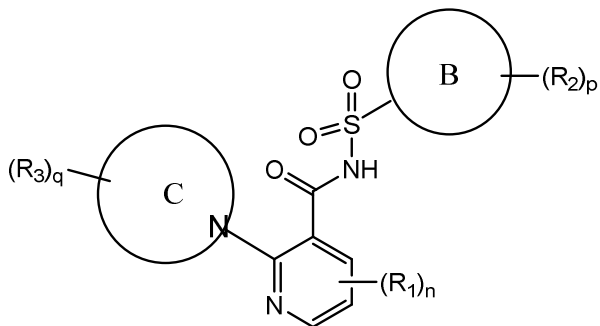


[0087] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[0088] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .



[0095] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-iii:



Ib-iii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

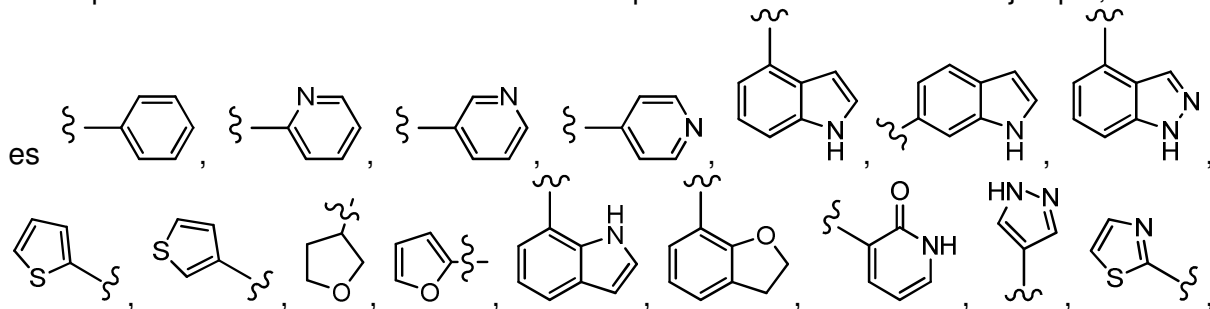
n es 0, 1, 2 ó 3;

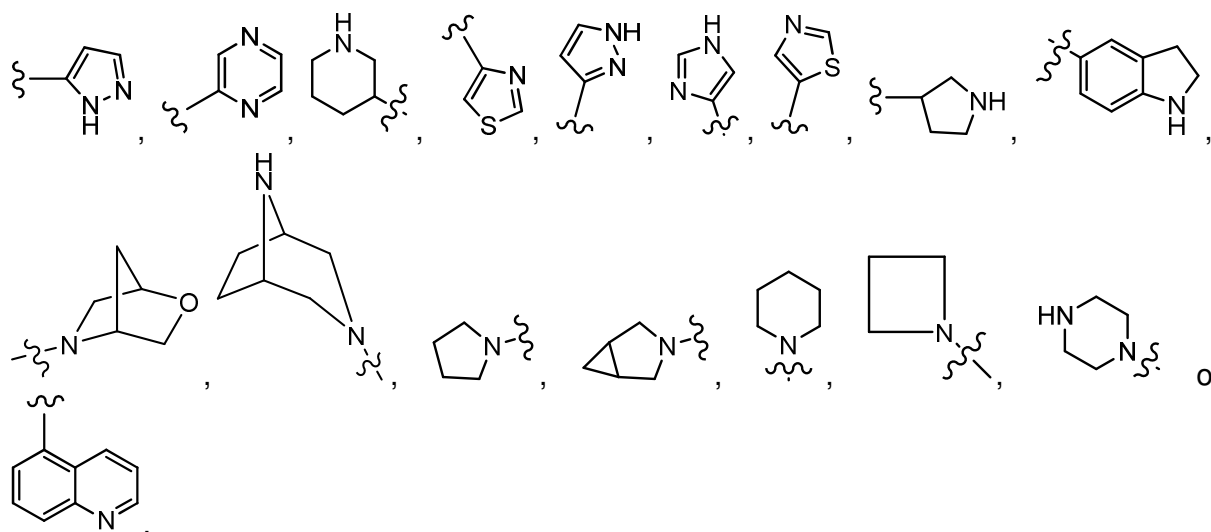
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[0096] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

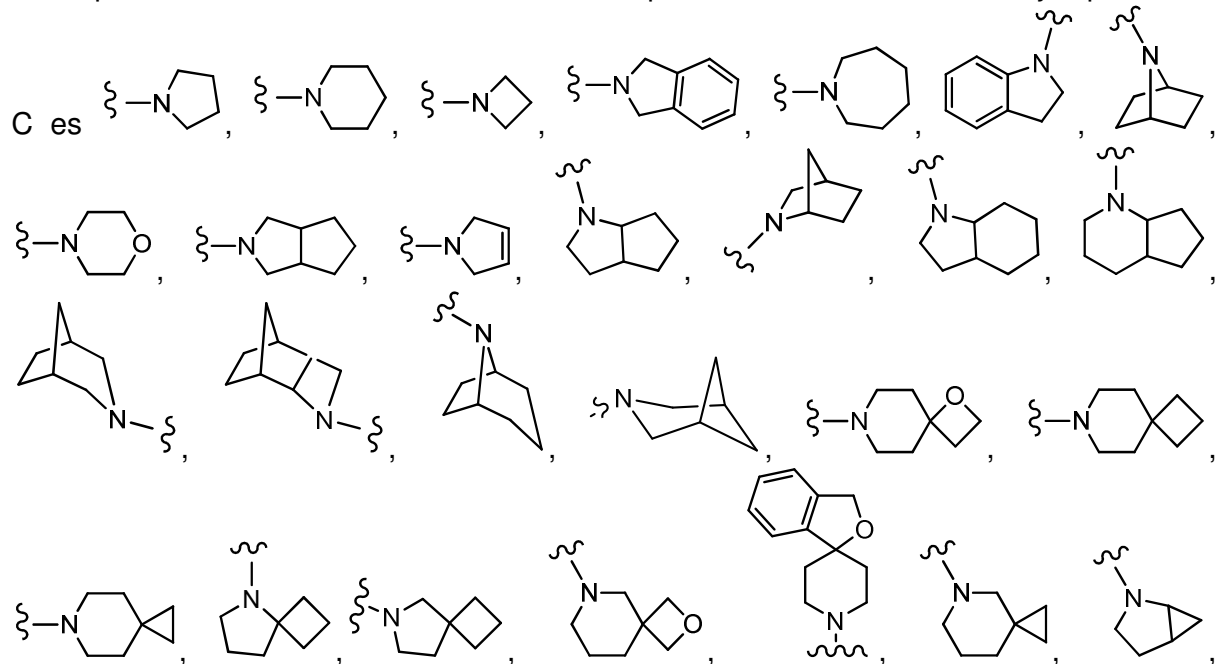
[0097] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

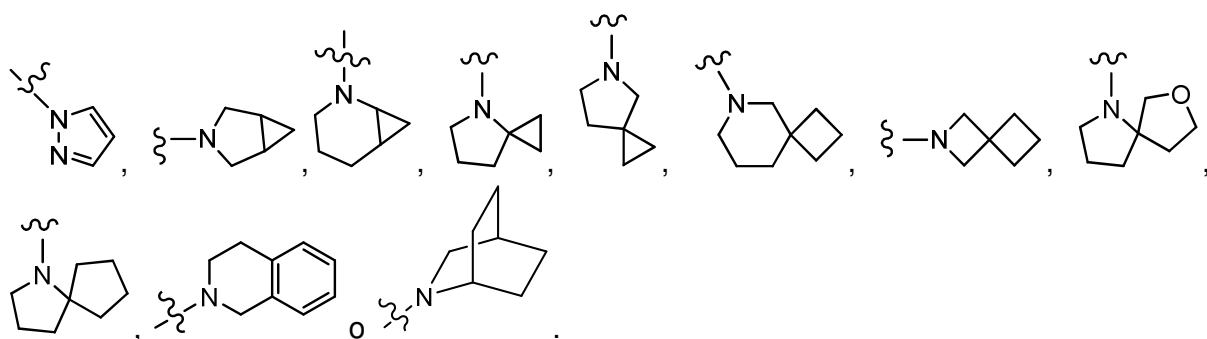




[0098] En algunas formas de realización, anillo C es indol, piperidina, azepan, azetadina, indolina, isoindolina o pirrolidina.

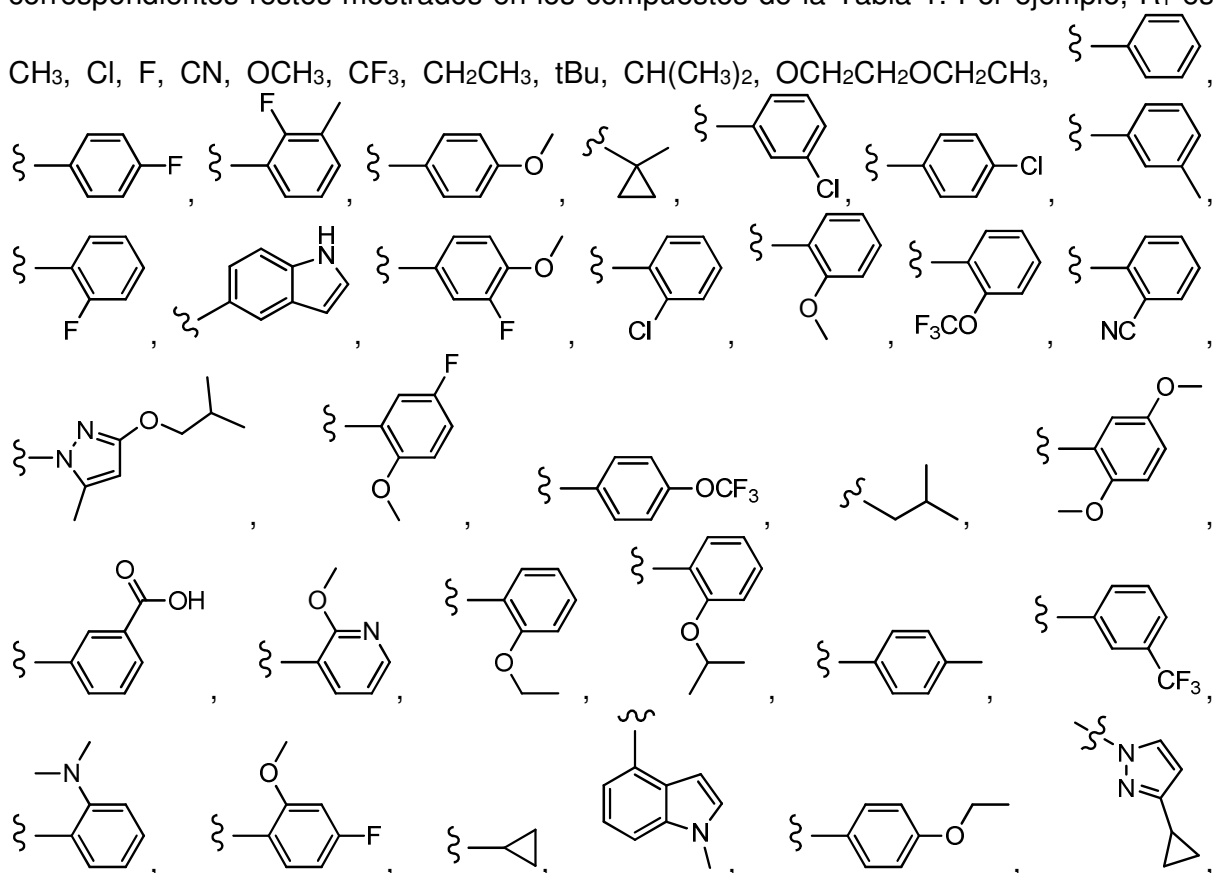
[0099] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo





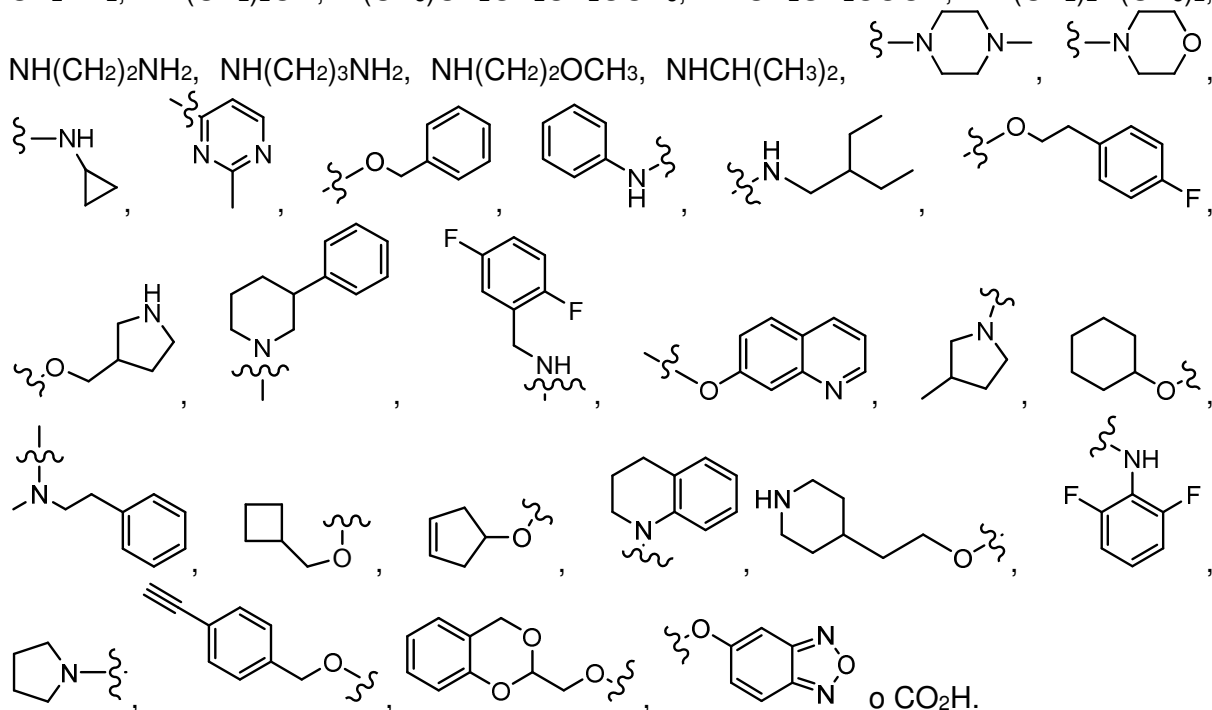
[00100] En algunas formas de realización, R_1 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , OH, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CN, CO_2H , amino, amido, heteroarilo C_3-C_{10} y heterocicloalquilo C_3-C_{10} .

[00101] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es



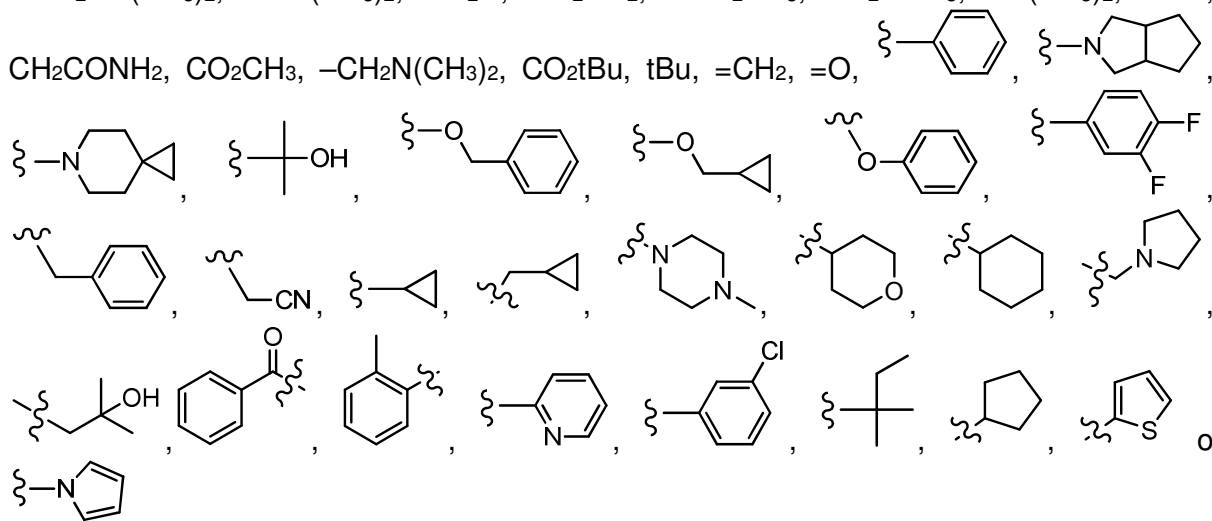
[00102] En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3-C_{10} , en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00103] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



[00104] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1-C_6 o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00105] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=CH_2$, $=O$,



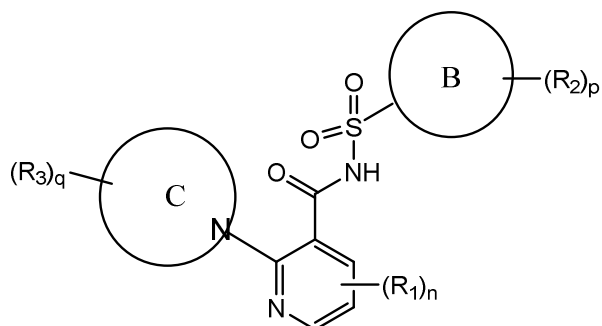
[00106] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00107] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00108] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00109] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–iii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00110] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib–iii–1:

**Ib-iii-1**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₄, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o

heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

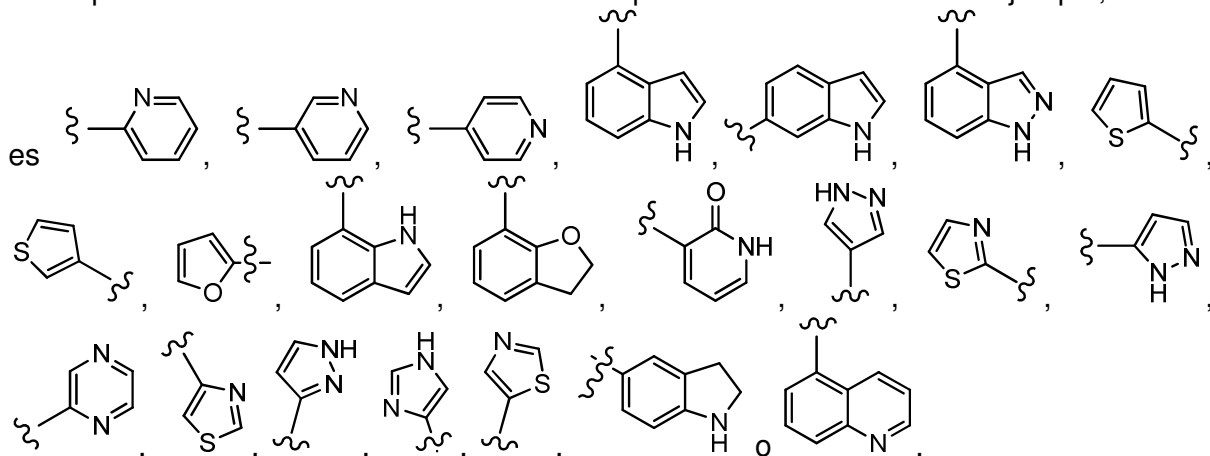
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

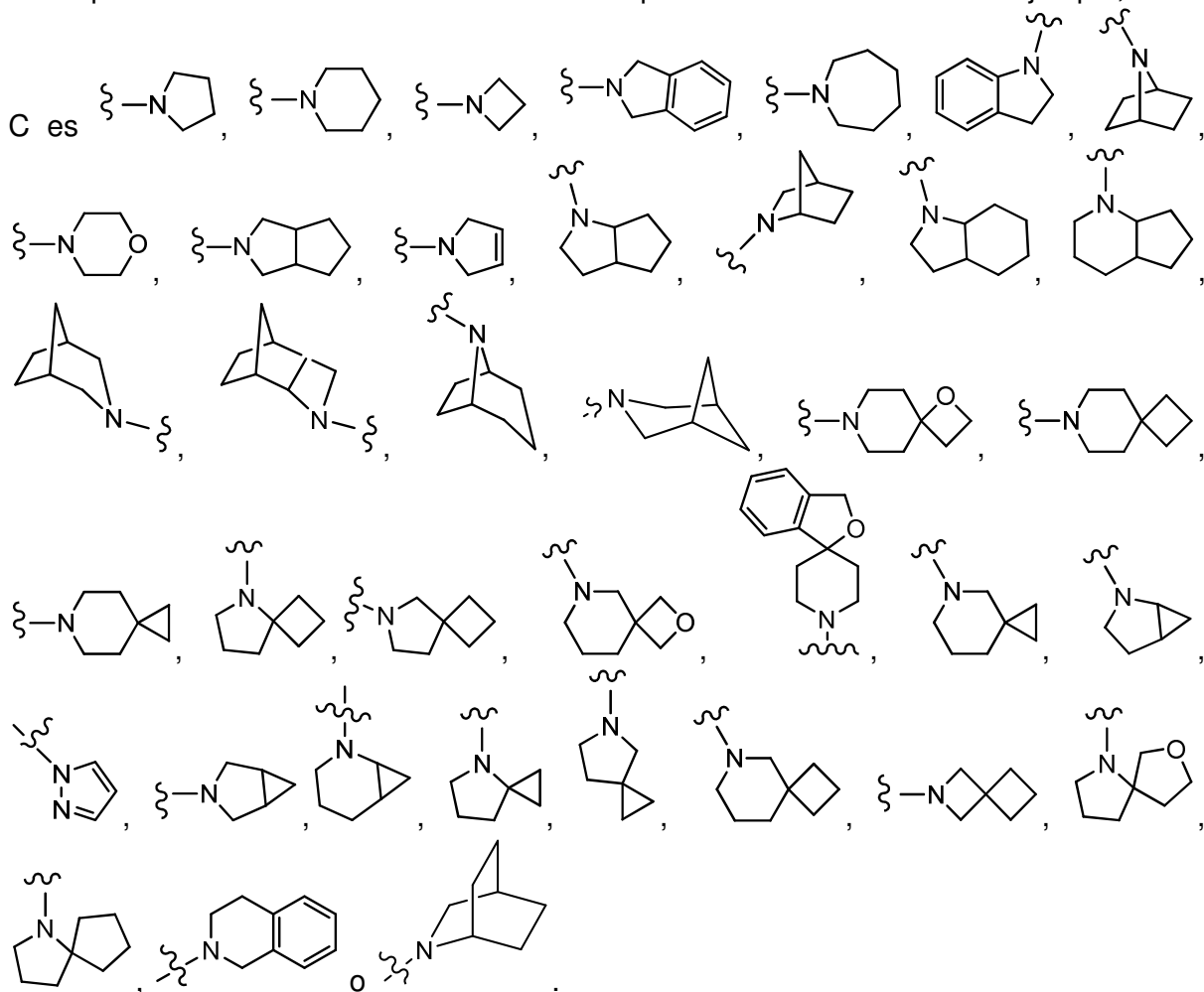
[00111] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

[00112] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



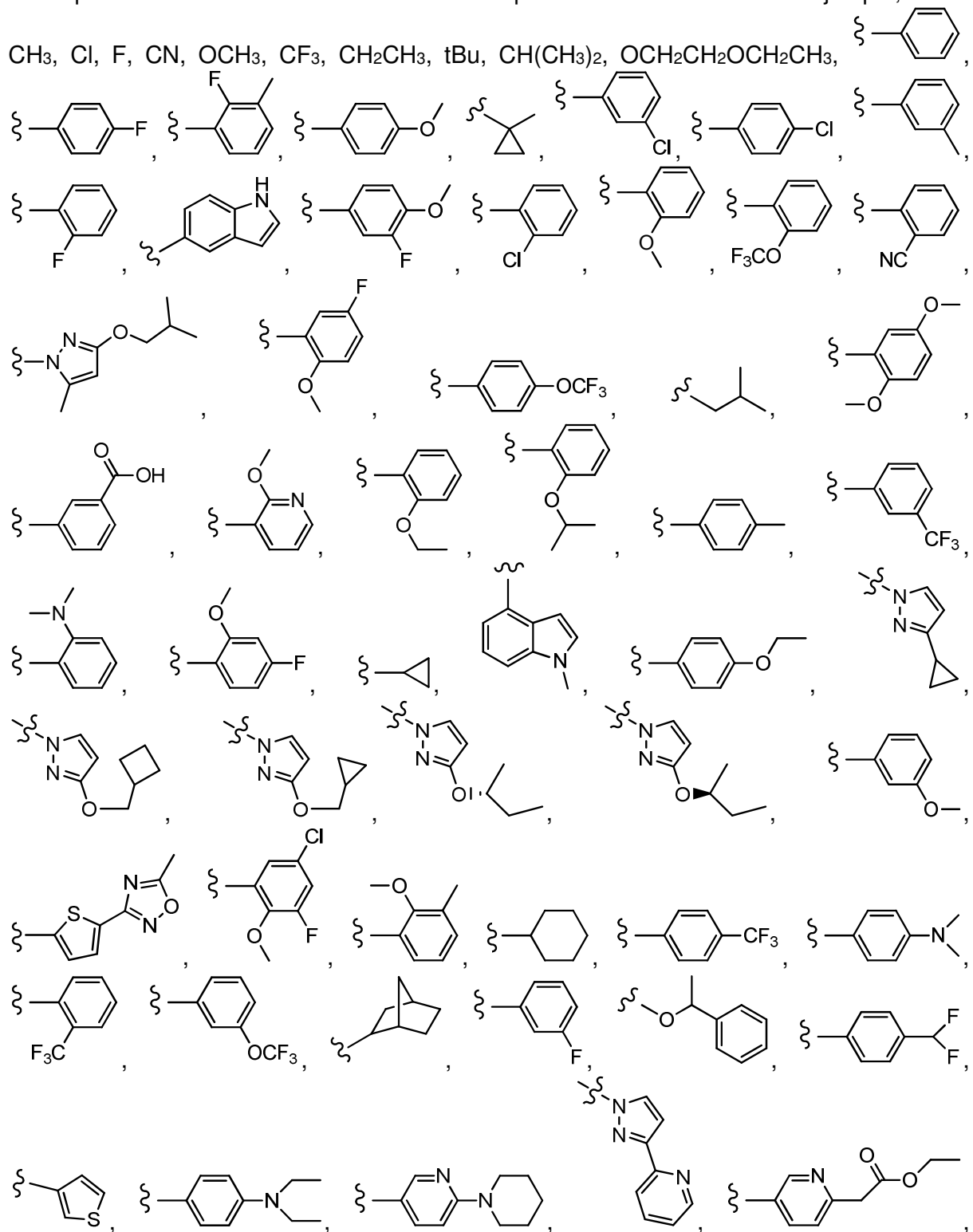
[00113] En algunas formas de realización, anillo C es indol, piperidina, azepan, azetadina, indolina, isoindolina o pirrolidina.

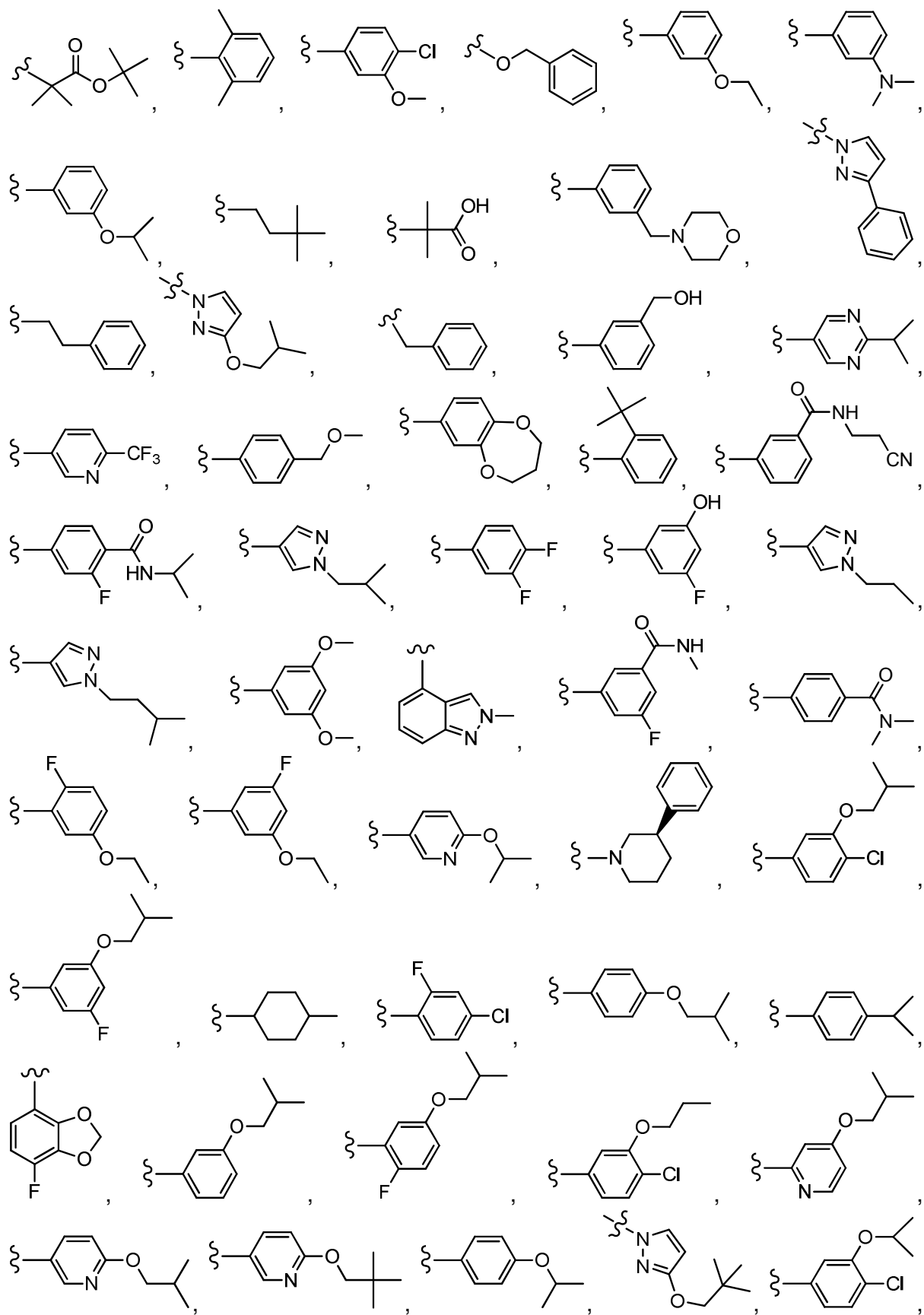
[00114] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

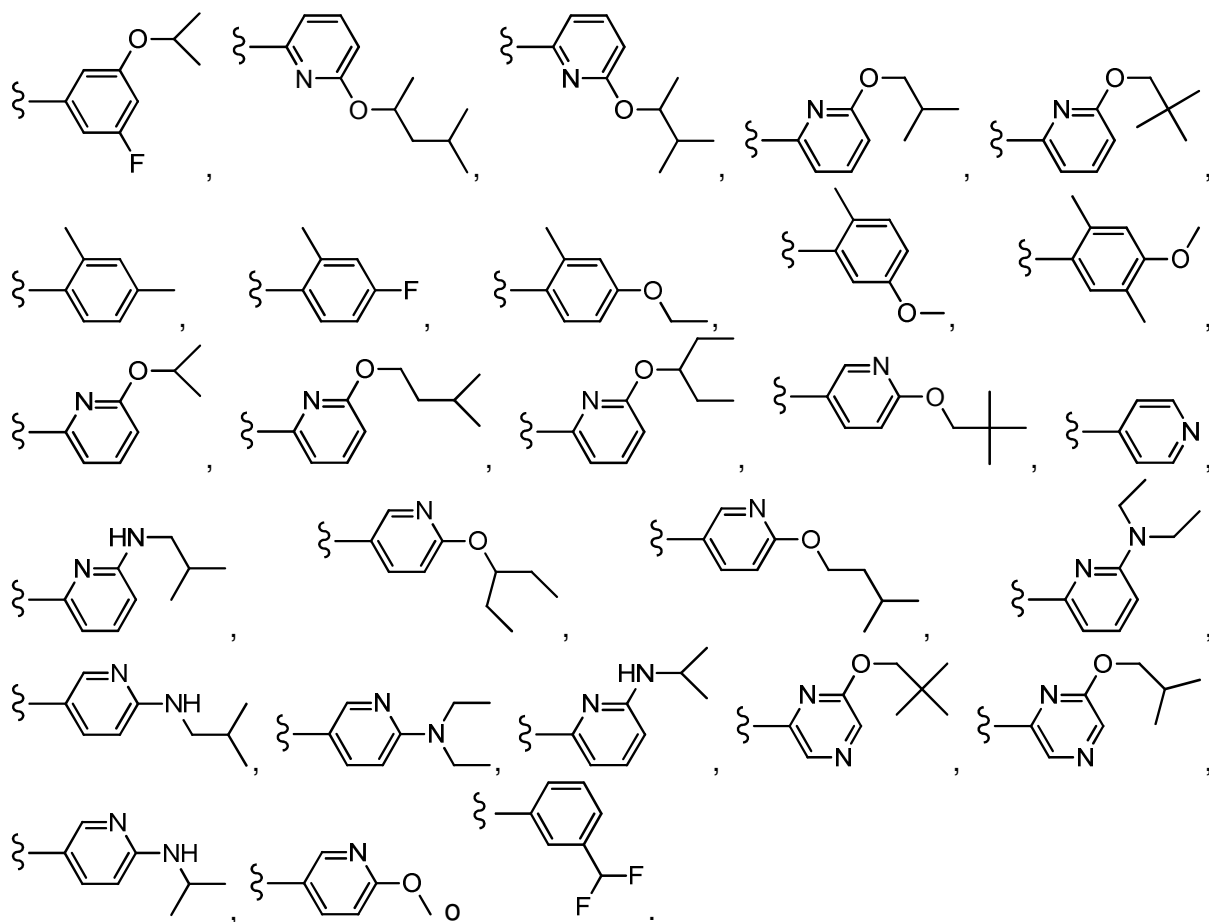


[00115] En algunas formas de realización, R_1 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , OH, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CN, CO_2H , amino, amido, heteroarilo C_3-C_{10} y heterocicloalquilo C_3-C_{10} .

[00116] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

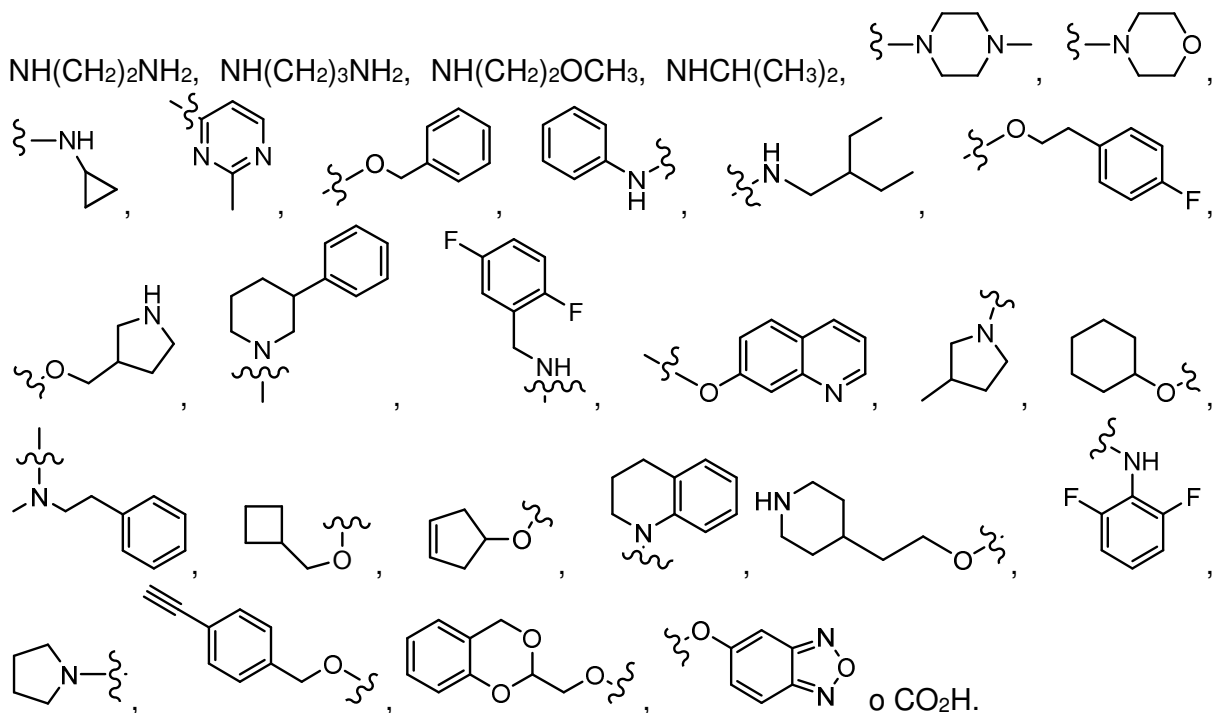






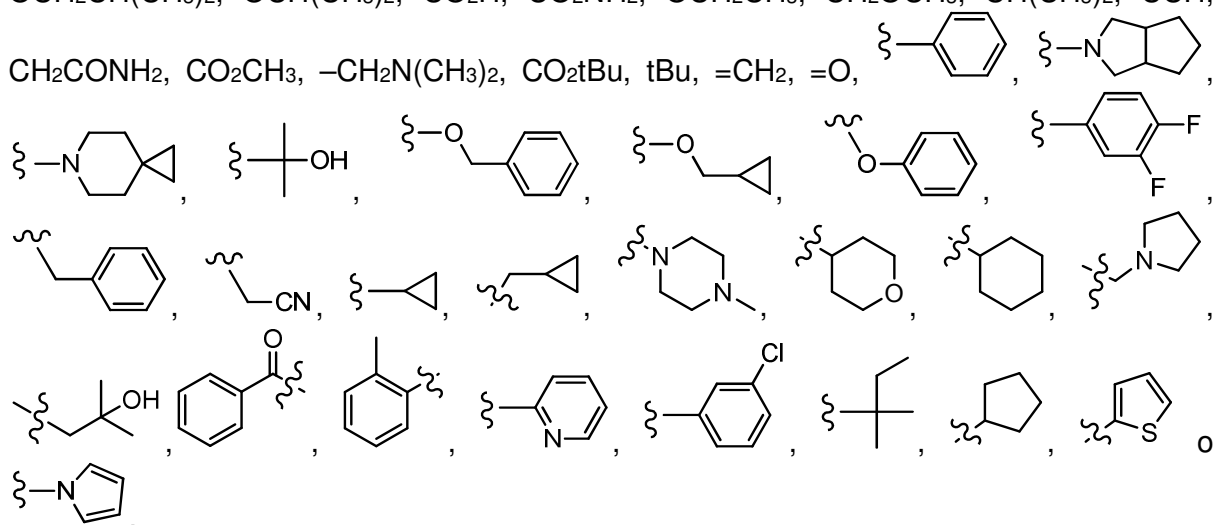
[00117] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00118] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), *t*BuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂*t*Bu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂,



[00119] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo $C_1\text{--}C_6$ o fluoroalquilo, alcoxi $C_1\text{--}C_6$ o heteroarilo $C_3\text{--}C_{10}$, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00120] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu, $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$,



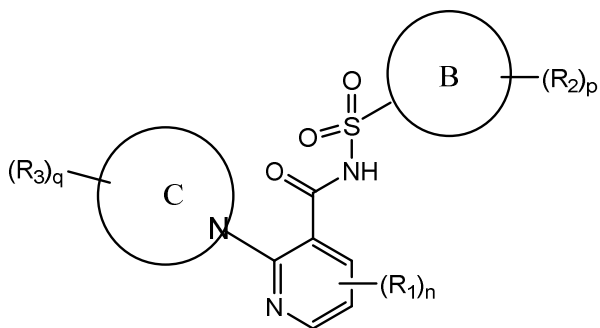
[00121] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00122] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00123] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₃ es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00124] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-iii-1, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00125] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-iii-2:



Ib-iii-2

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₄, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico

C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

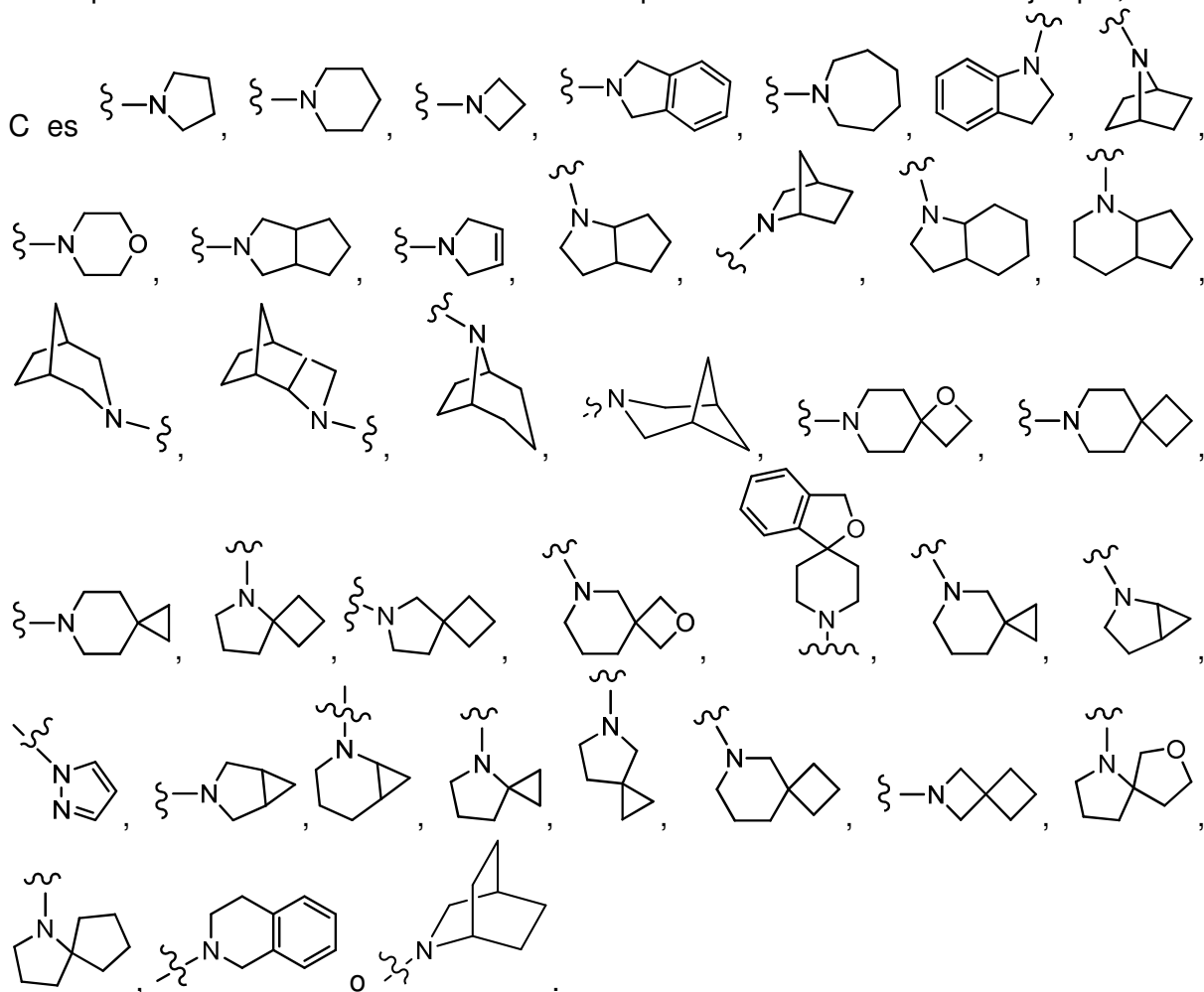
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00126] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

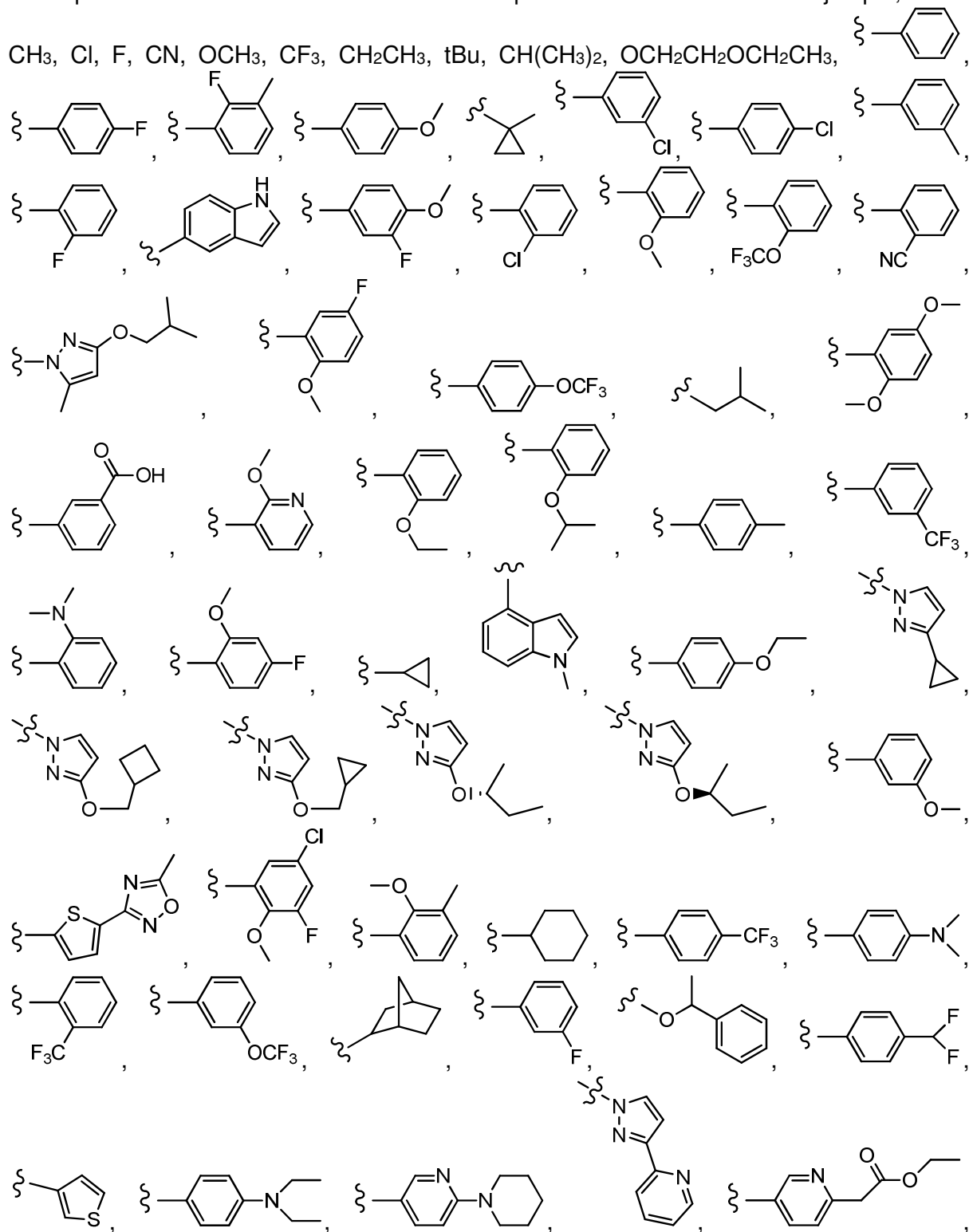
[00127] En algunas formas de realización, anillo C es indol, piperidina, azepan, azetadina, indolina, isoindolina o pirrolidina.

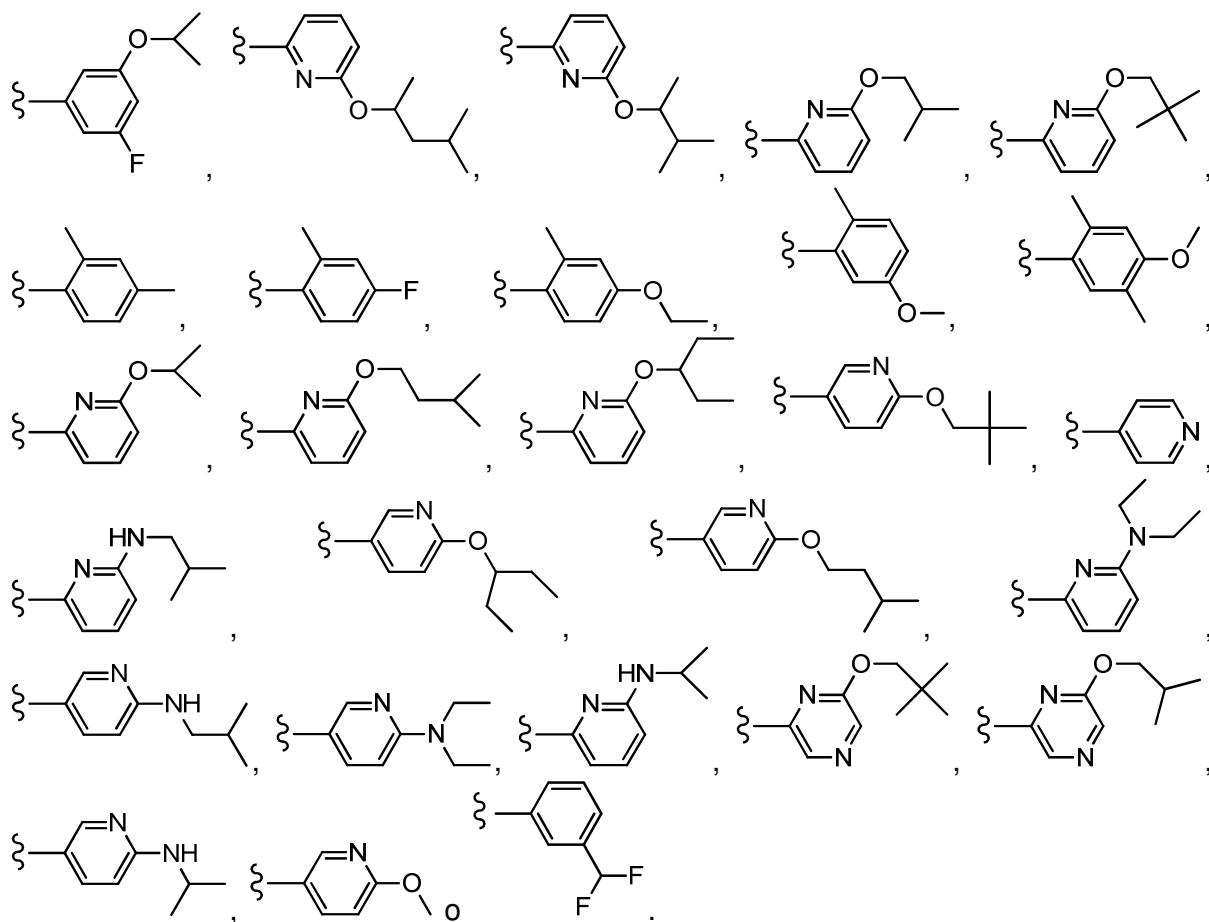
[00128] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



[00129] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[00130] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

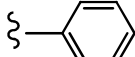
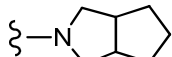
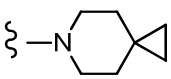
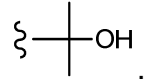
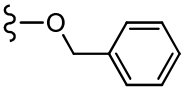
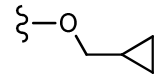
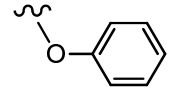
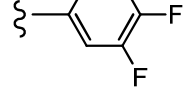
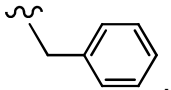
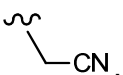
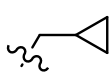
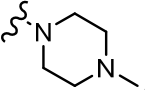
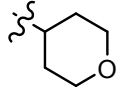
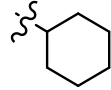
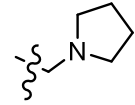
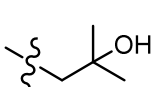
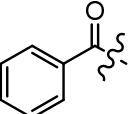
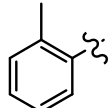
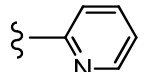
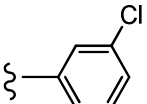
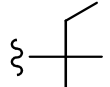
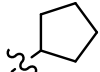
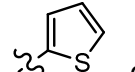
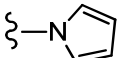




[00131] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00132] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), *t*BuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂*t*Bu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂,

[00134] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .

CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$, , ,
, , , , , ,
, , , , , , , ,
, , , , , , , ,


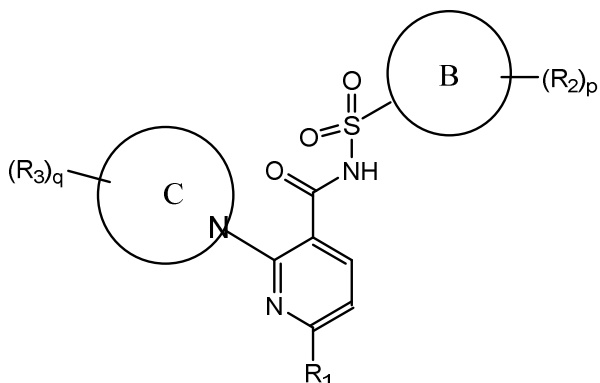
[00135] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00136] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00137] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₃ es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00138] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-iii-2, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00139] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-iv:



Ib-iv

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆-C₁₀ o anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₄, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R₁ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

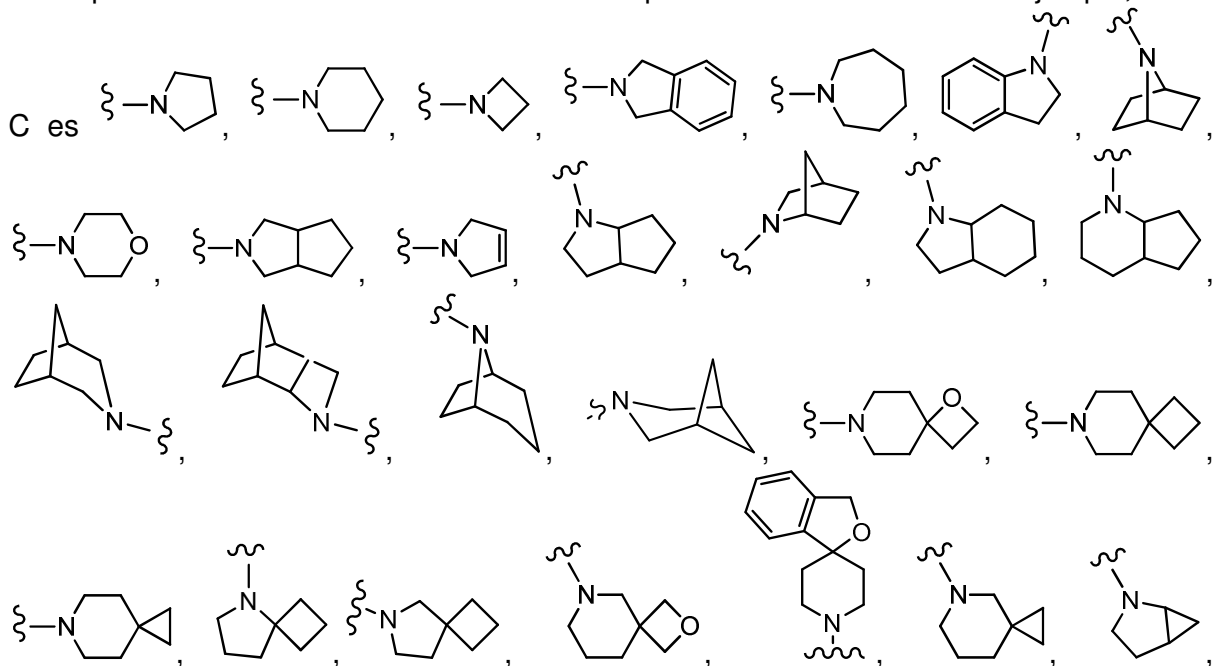
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

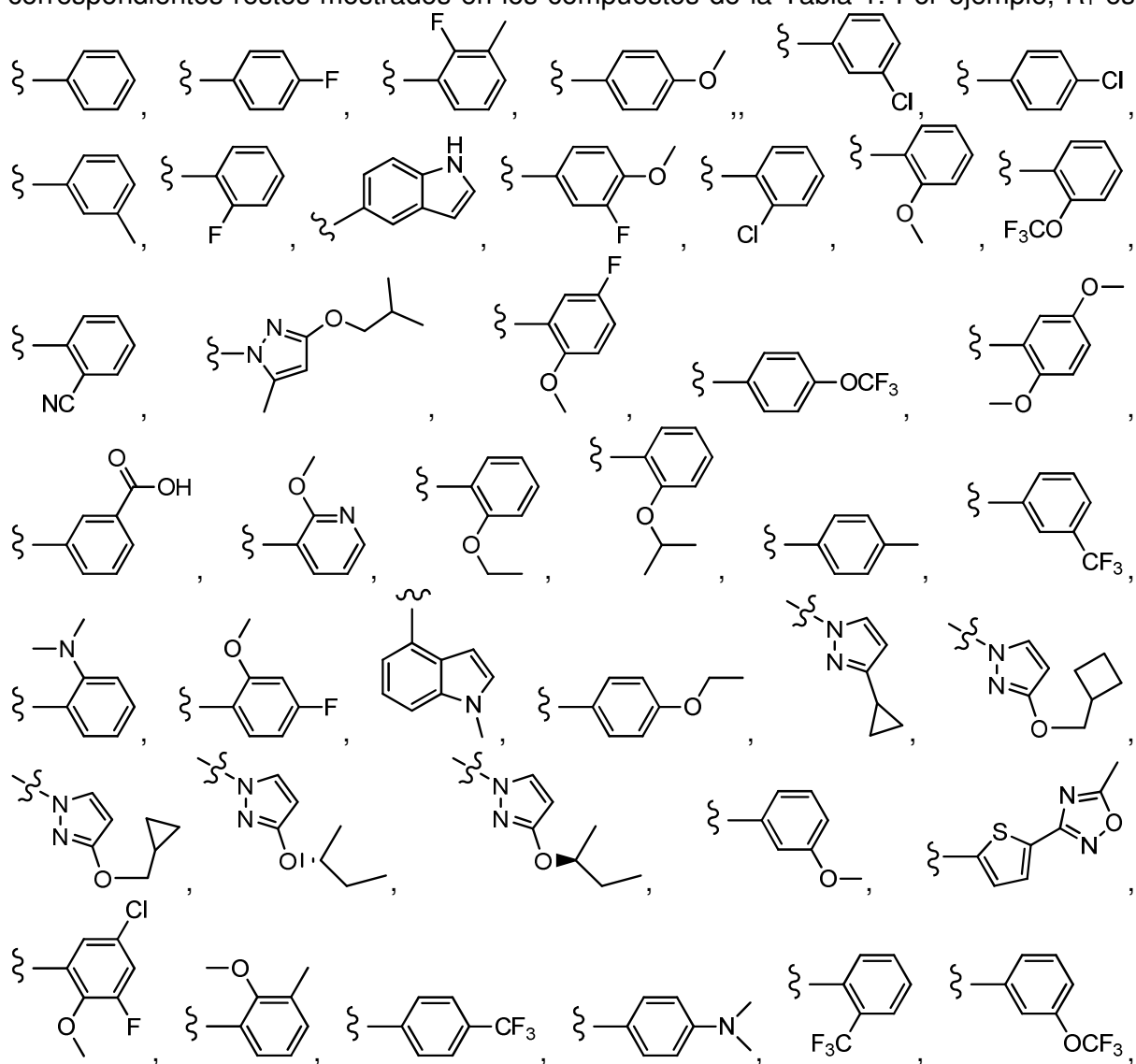
[00140] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

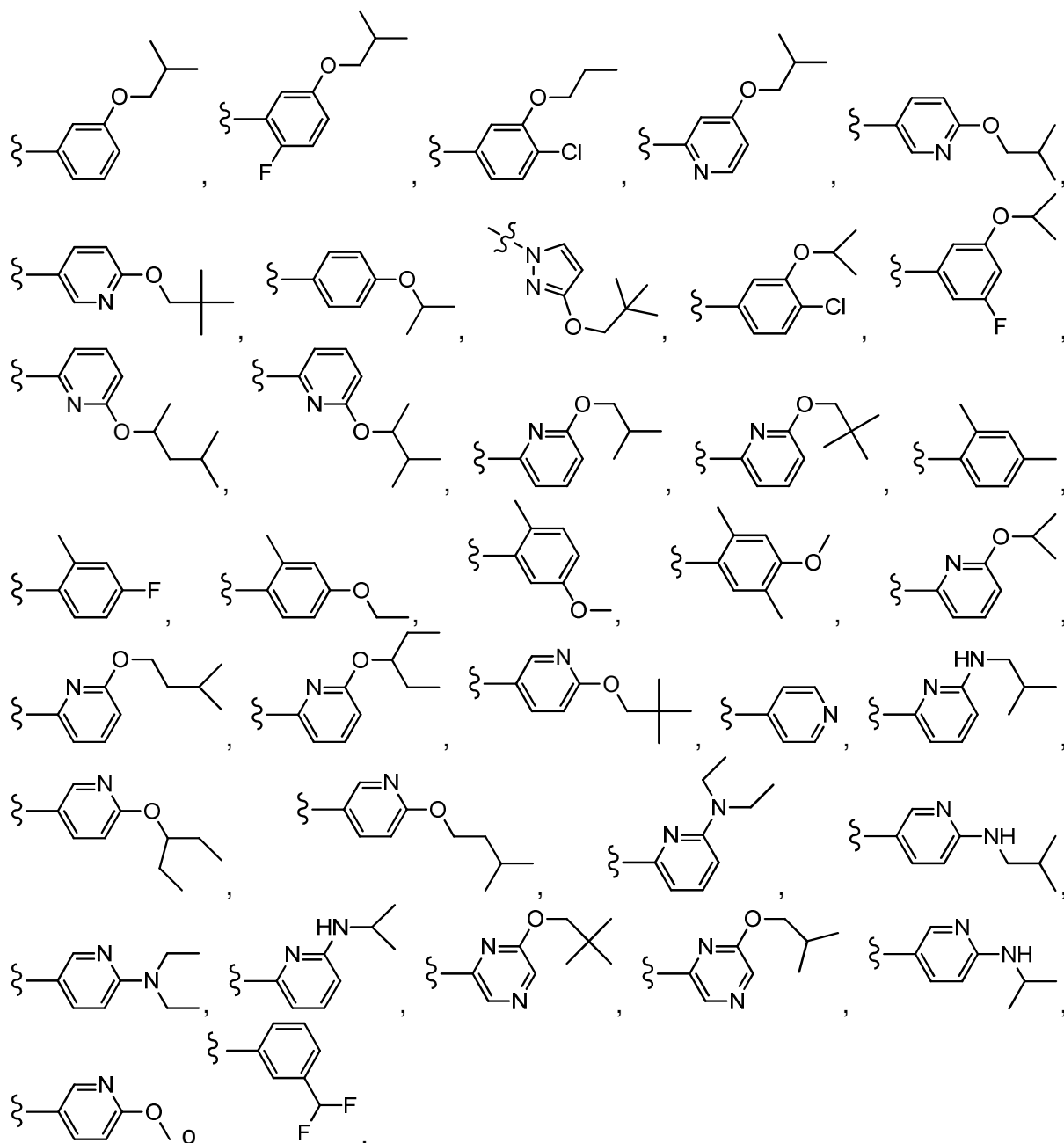
[00141] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

[00143] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



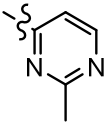
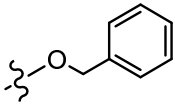
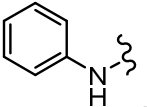
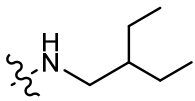
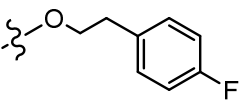
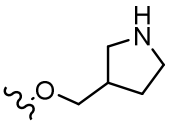
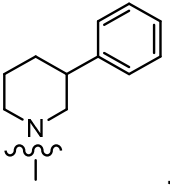
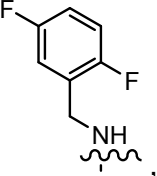
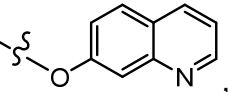
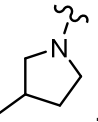
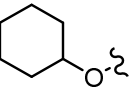
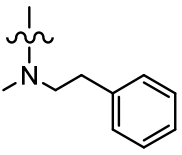
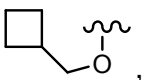
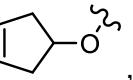
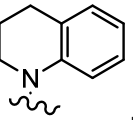
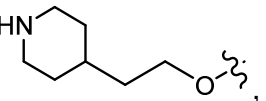
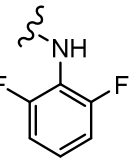
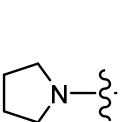
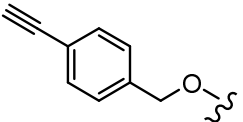
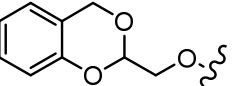
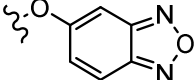
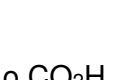
[00145] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es



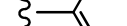
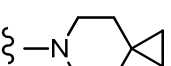
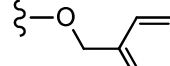
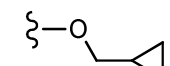
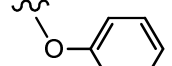
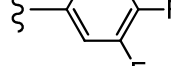


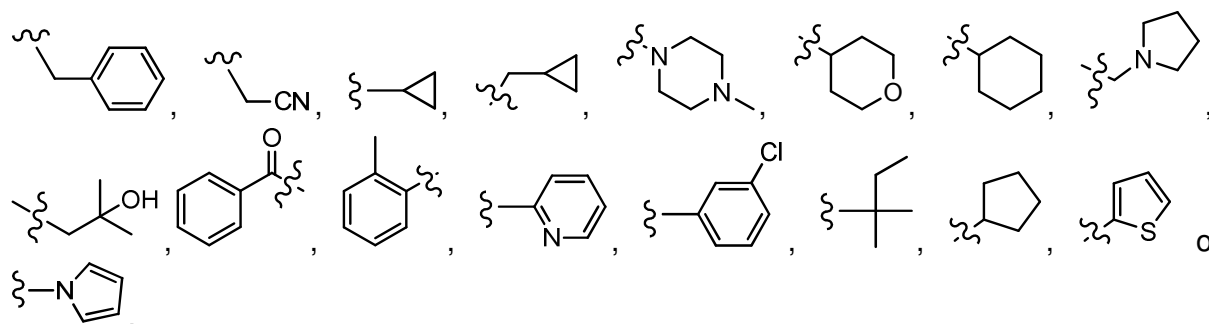
[00146] En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3-C_{10} , en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00147] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es

$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\zeta\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N} \text{---}$, $\zeta\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{O} \text{---}$,
 $\zeta\text{-NH}$ , , , , , ,
, , , , , ,
, , , , , ,
, , , ,  or CO_2H .

[00148] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00149] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , , , , , , , .

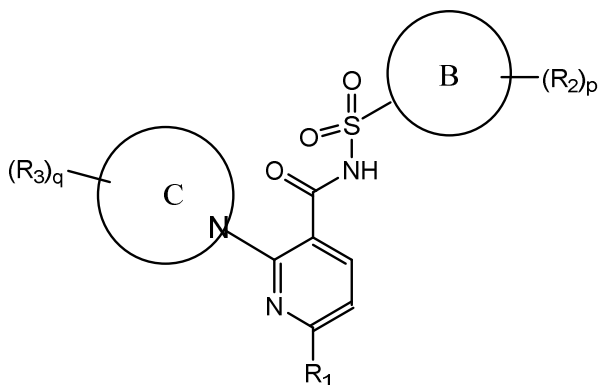


[00150] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00151] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00152] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-iv, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00153] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-iv-1:



Ib-iv-1

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C_3 - C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R_1 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

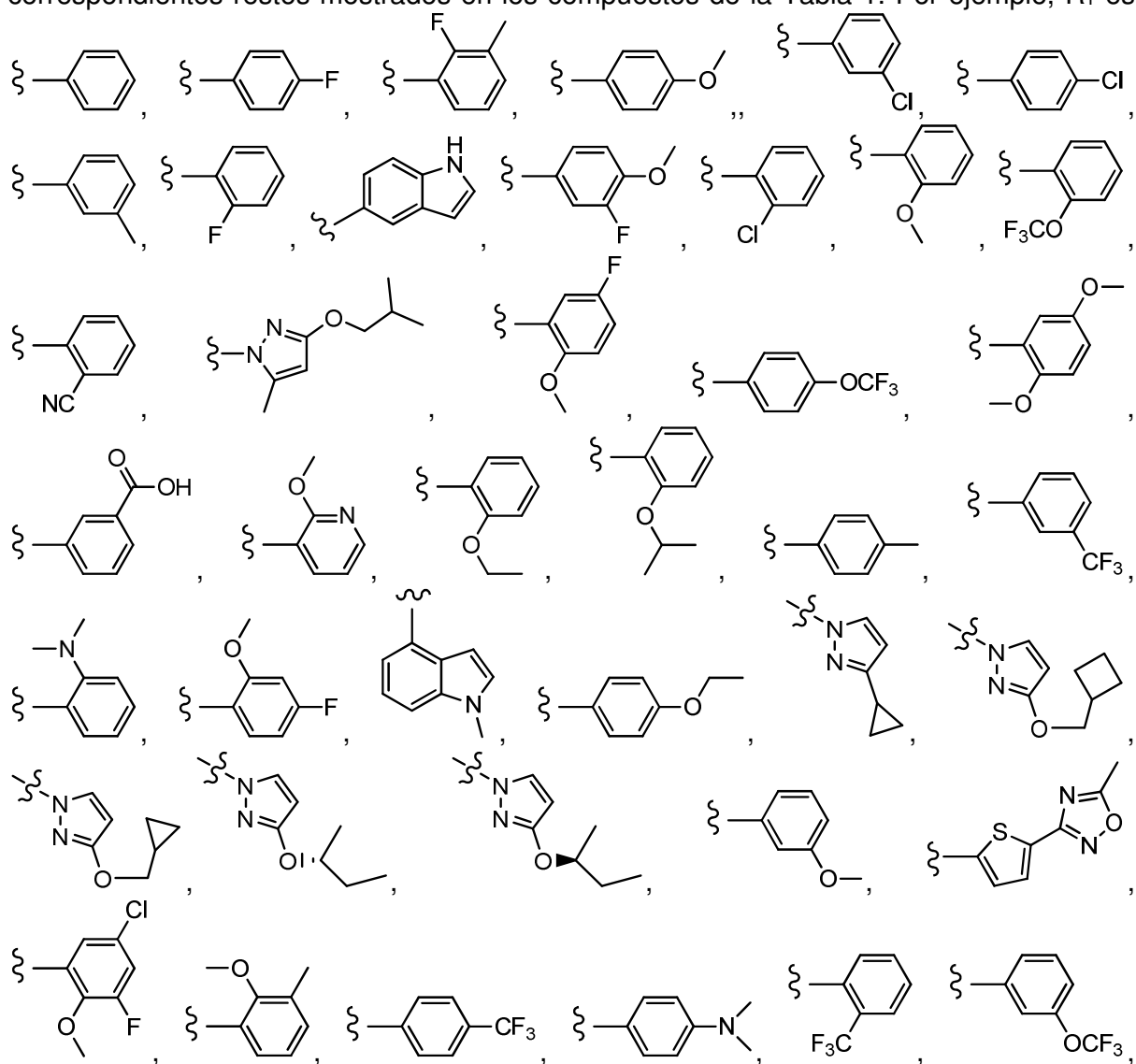
R_4 es H; azida; CF_3 ; CHF_2 ; OR; CCH; CO_2R ; OH; arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R ;

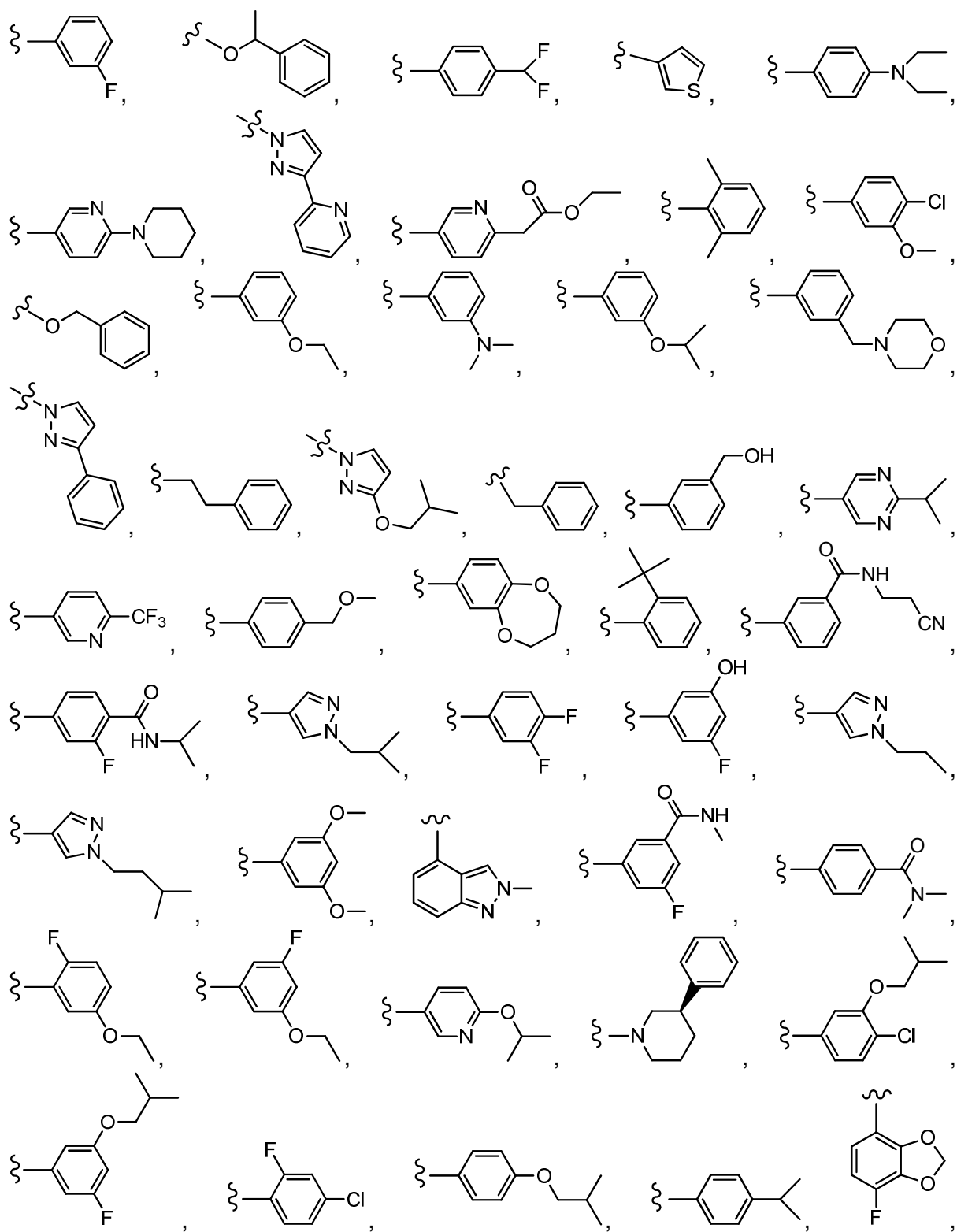
R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H ; CO_2 alquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

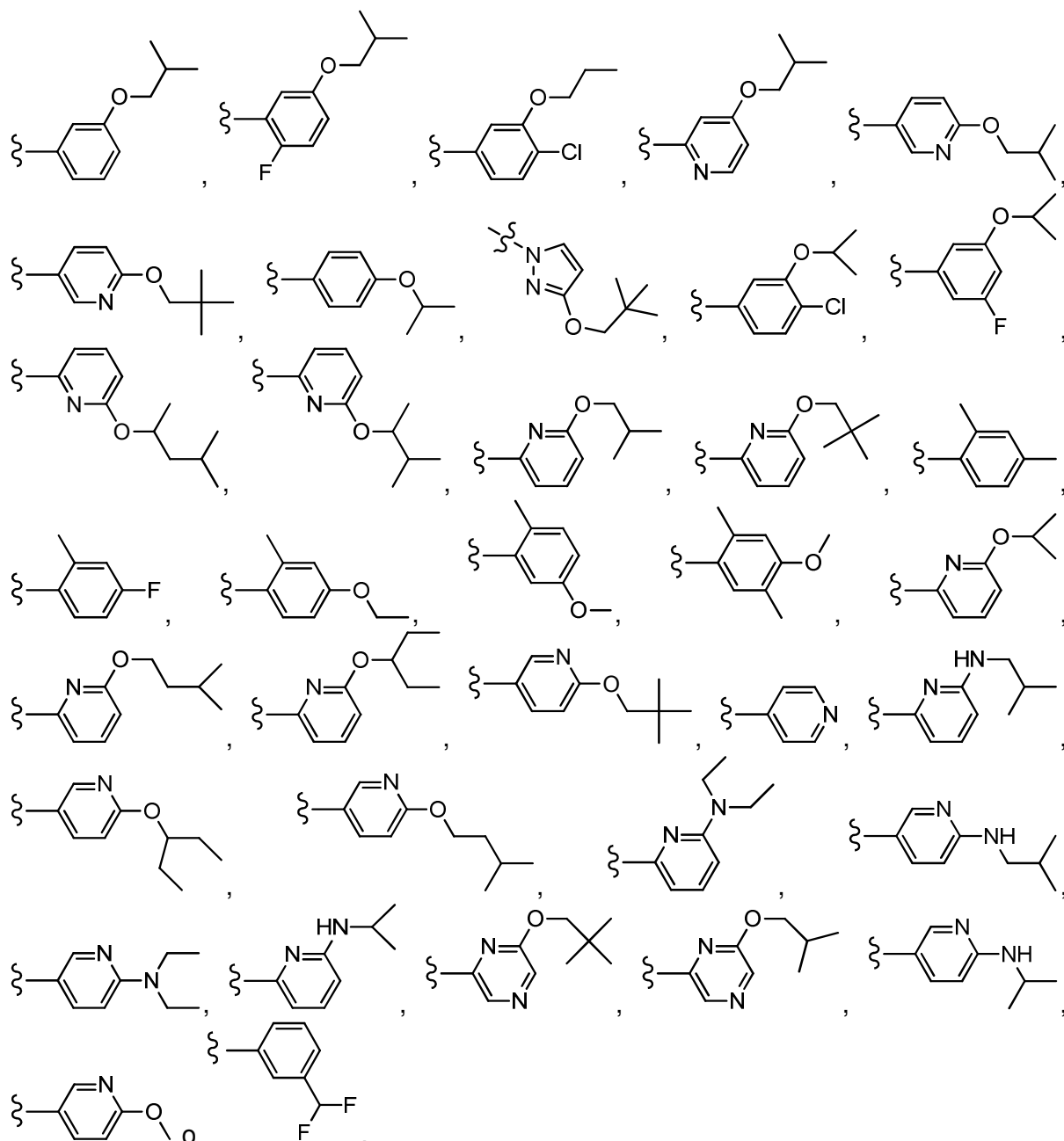
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00159] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

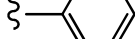
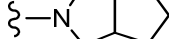
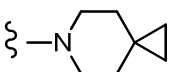
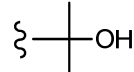
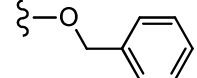
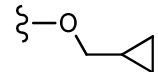
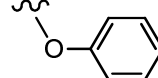
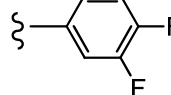


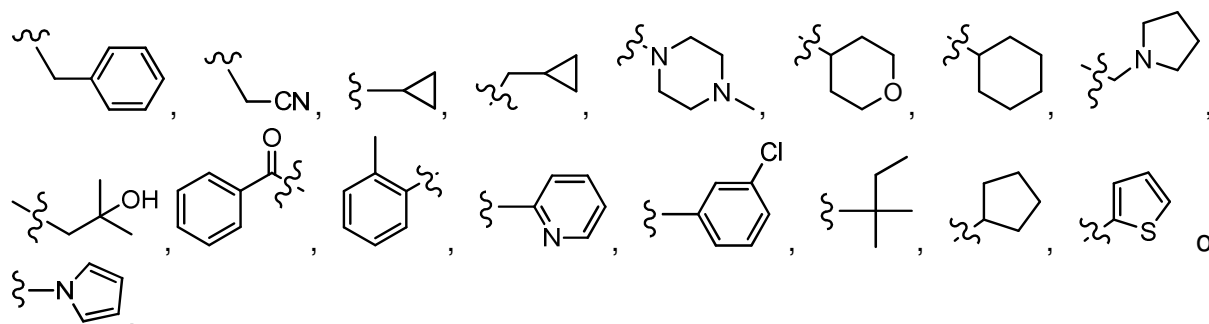




[00160] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00161] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es

[00163] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , , , , , , , 

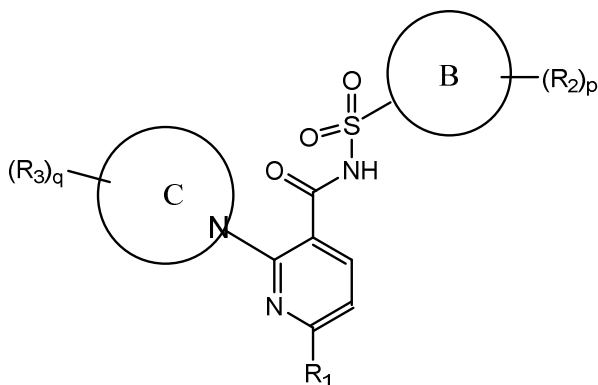


[00164] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00165] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00166] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-iv-1, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00167] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-iv-2:



Ib-iv-2

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

Anillo C es un anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{14} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, N, O o S y, en donde un nitrógeno en el Anillo C es el punto de unión con el anillo piridina;

R₁ es arilo C₆–C₁₀ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

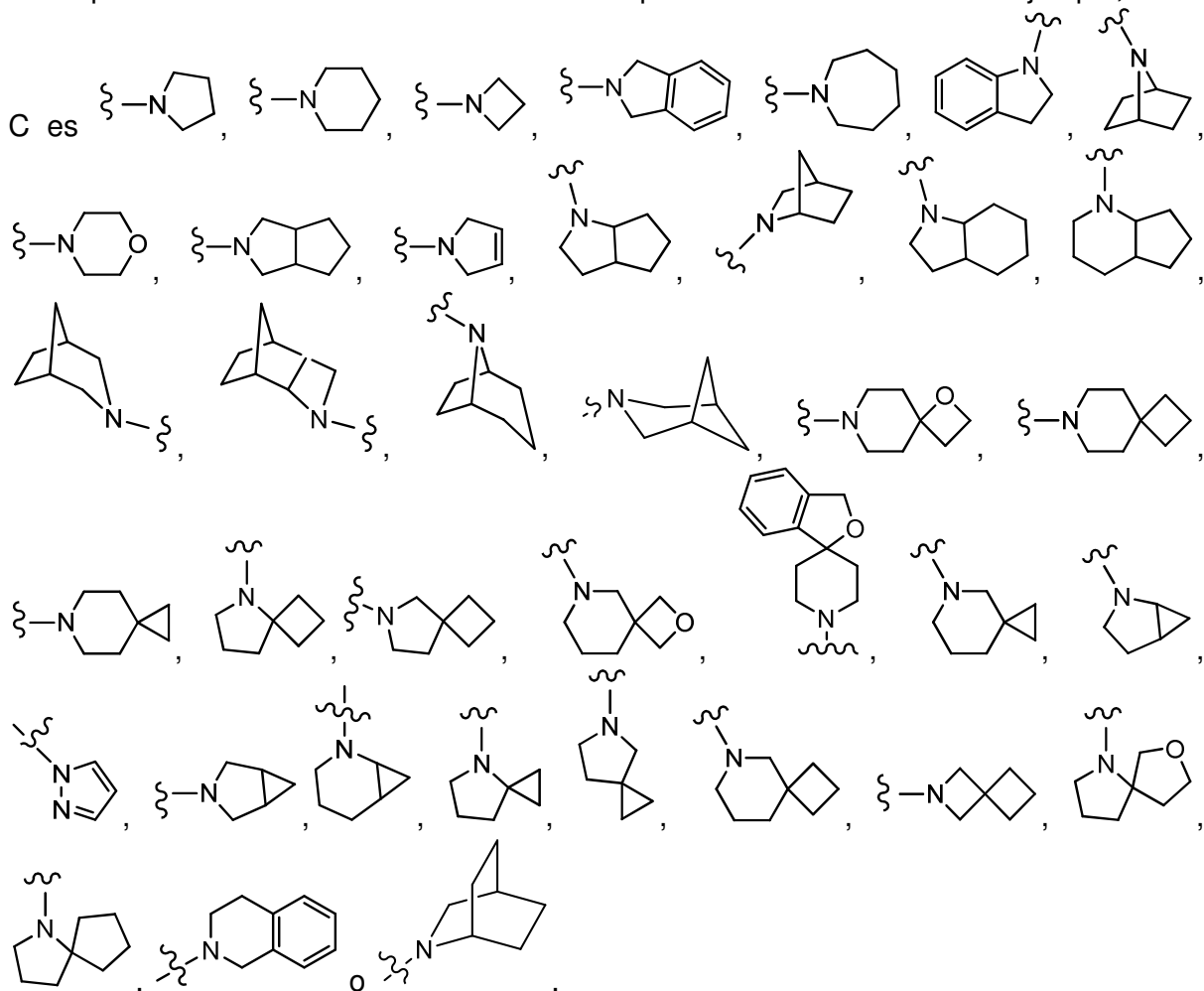
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00168] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

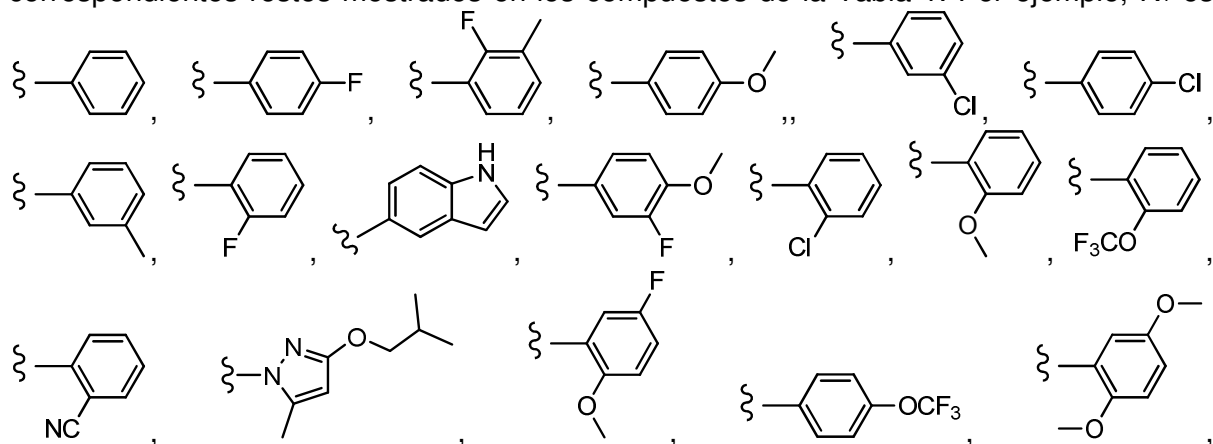
[00169] En algunas formas de realización, anillo C es indol, piperidina, azepan, azetadina, indolina, isoindolina o pirrolidina.

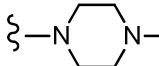
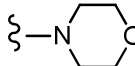
[00170] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

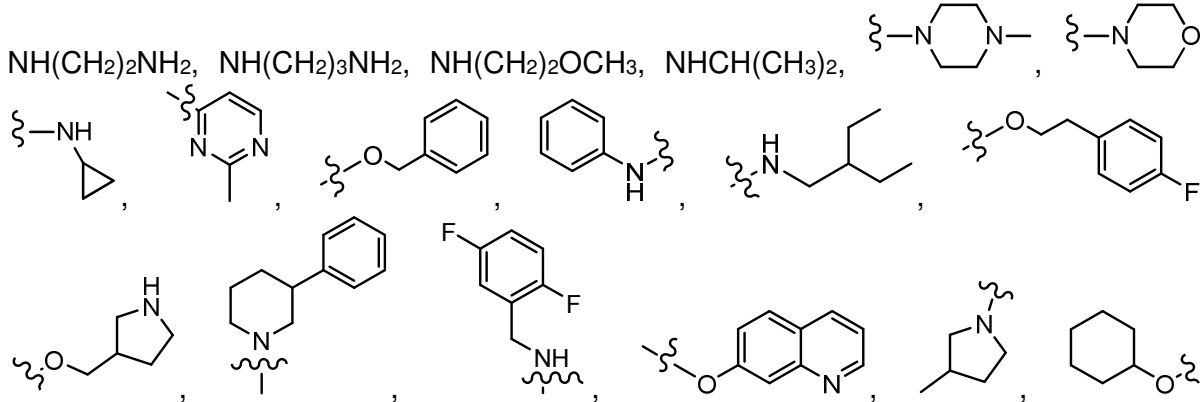


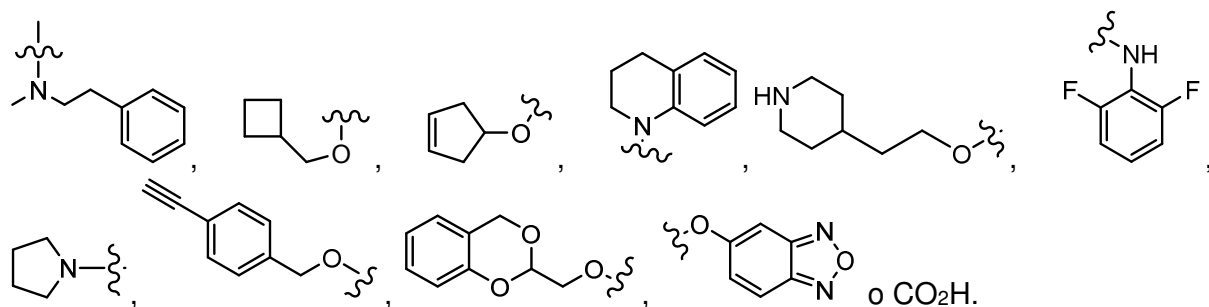
[00171] En algunas formas de realización, R₁ es un fenilo, tiofeno, piridina o pirazol.

[00172] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es



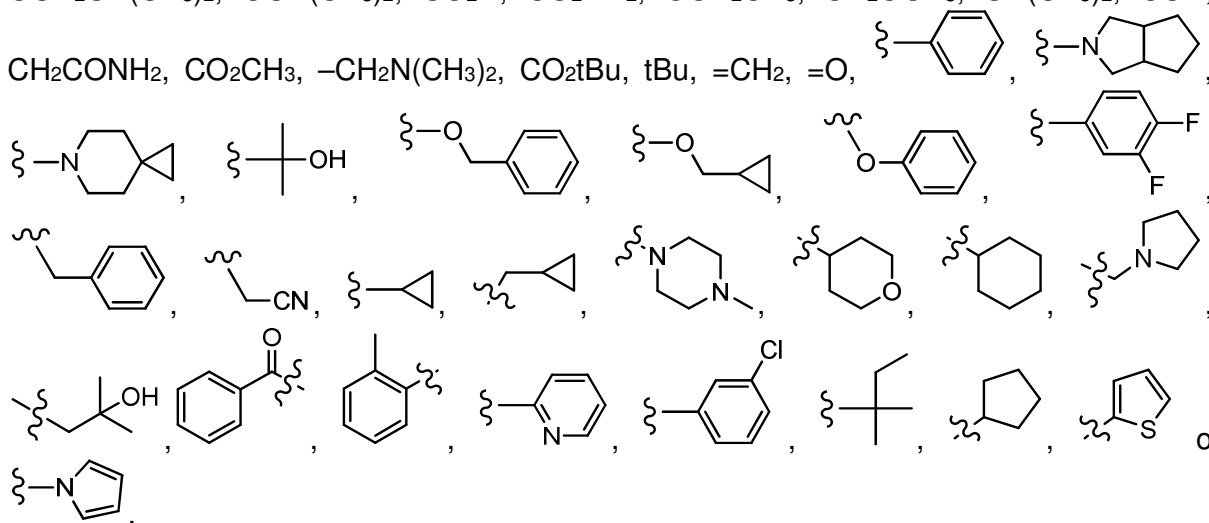
[00174] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .





[00175] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o heteroarilo C_3 – C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00176] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=CH_2$, $=O$,

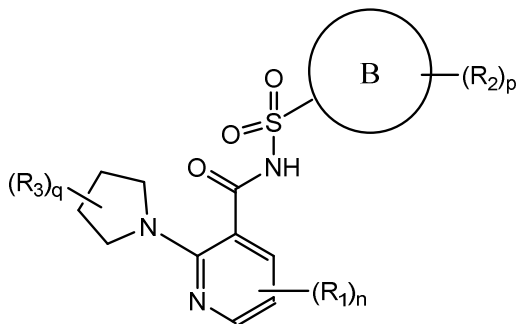


[00177] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00178] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00179] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–iv–2, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00180] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-v:



Ib-v

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆-C₁₀ o anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; (alquilen C₁-C₉)-R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃-C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃-C₁₀; o un (alquilen C₁-C₉)-R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de

modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

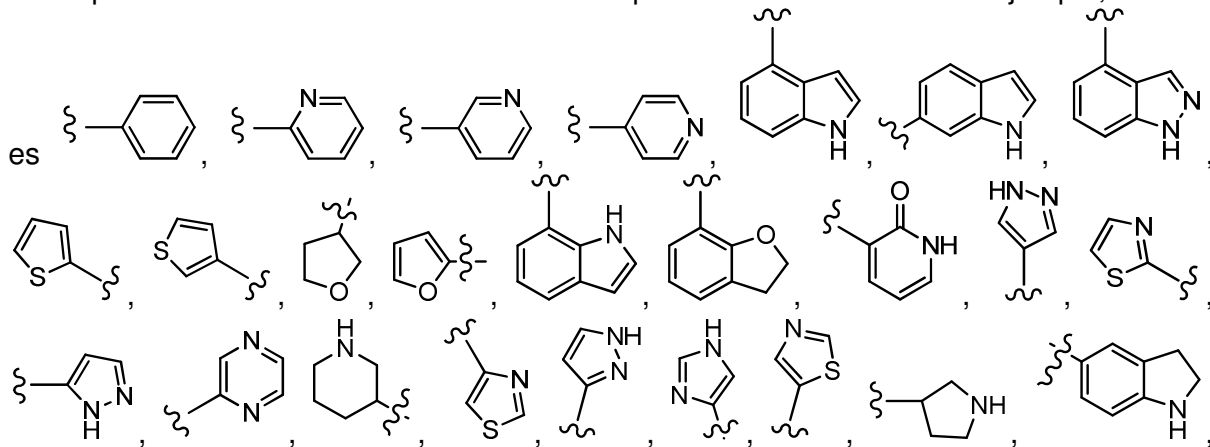
n es 0, 1, 2 ó 3;

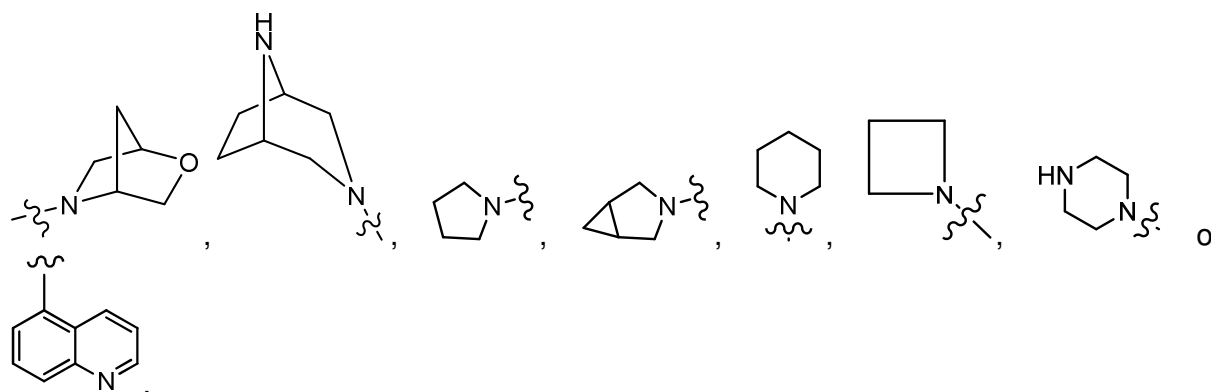
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00181] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

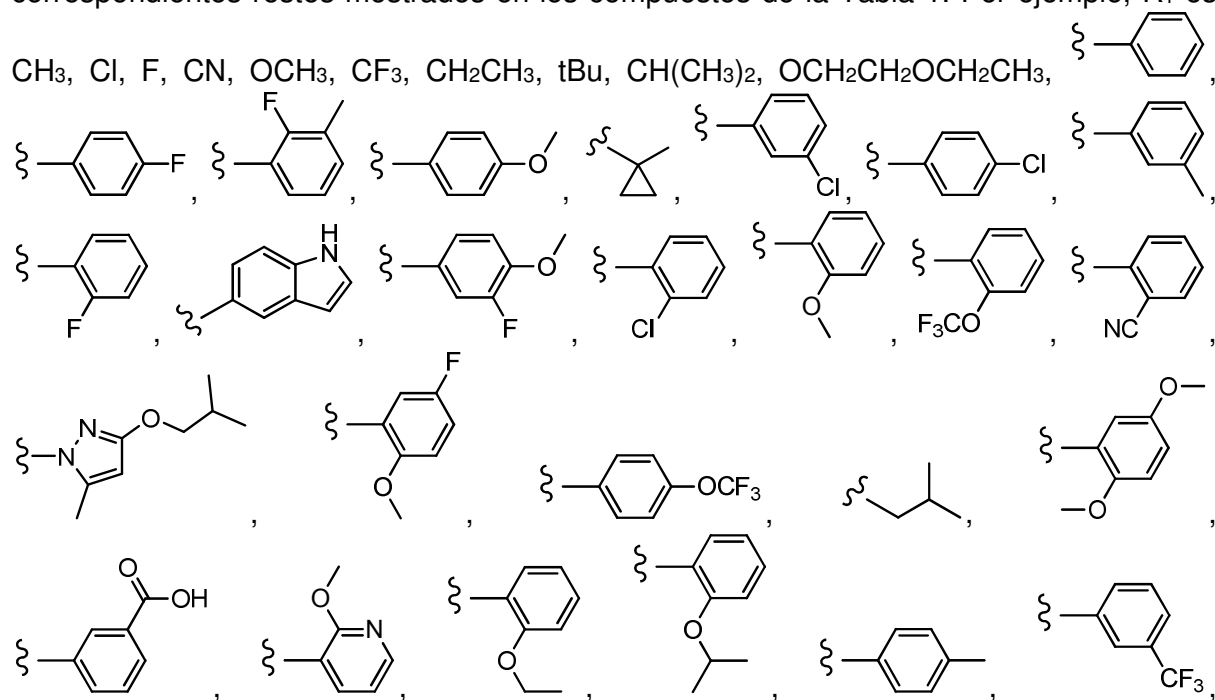
[00182] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

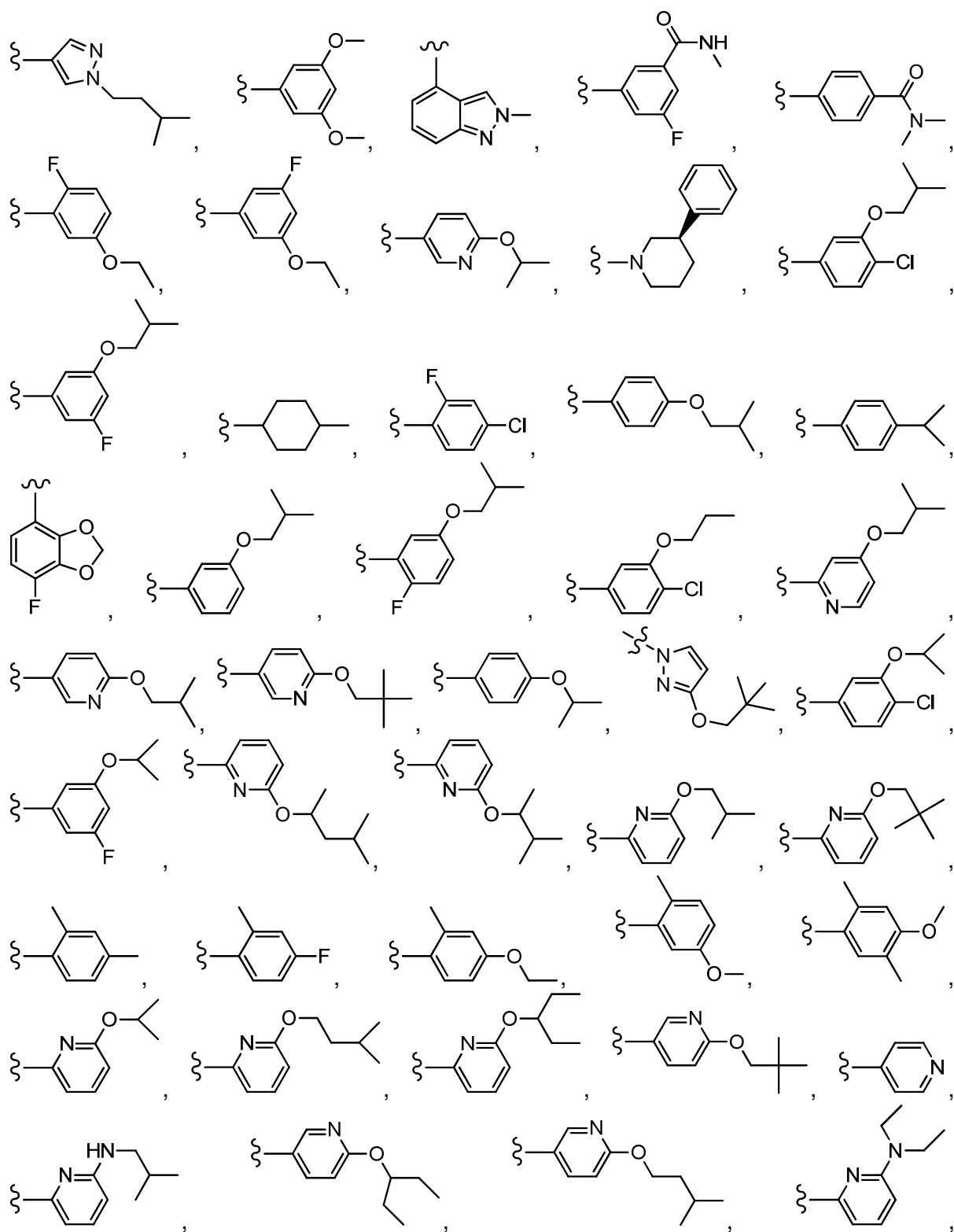


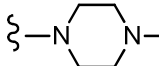
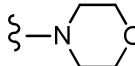


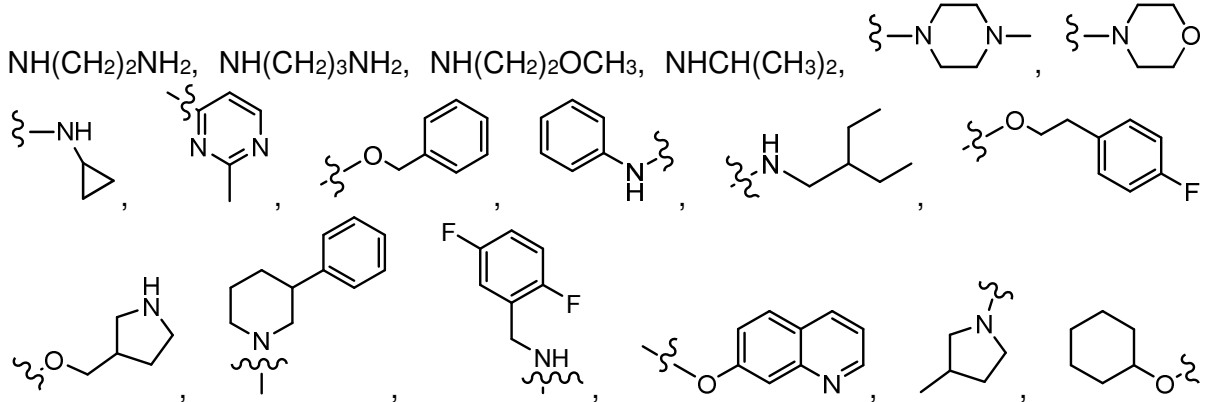
[00183] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

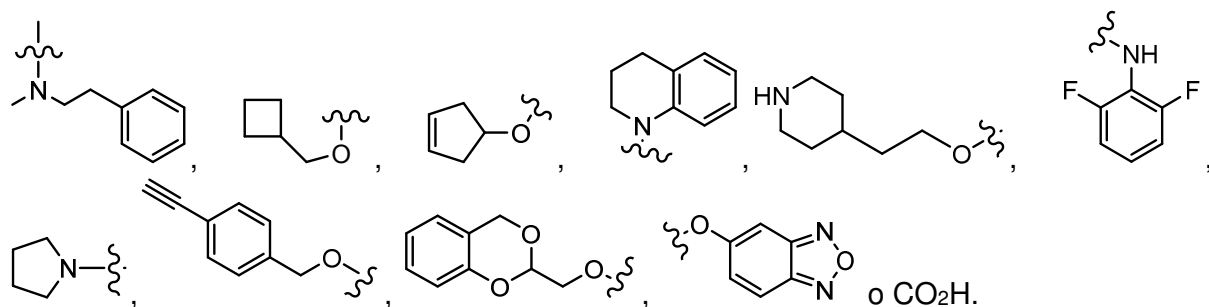
[00184] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es





[00186] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .





[00187] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00188] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, –CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O,

Chemical structures for R₃ group, including various substituted benzene rings, heterocycles, and functional groups like alcohols, aldehydes, and carboxylic acids.

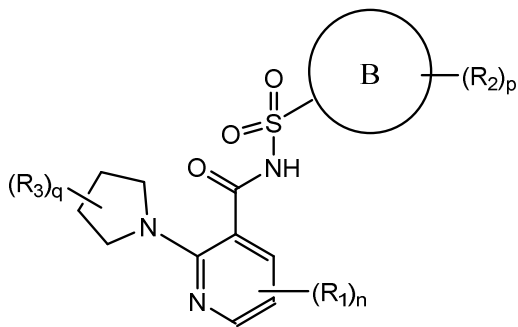
[00189] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00190] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00191] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₃ es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00192] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-v, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00193] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-v-1:



Ib-v-1

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; (alquilen C₁-C₉)-R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃-C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃-C₁₀; o un (alquilen C₁-C₉)-R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

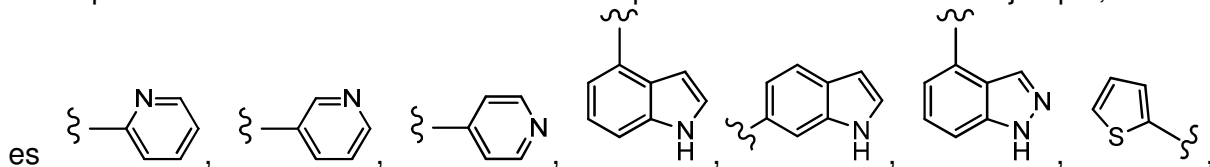
n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

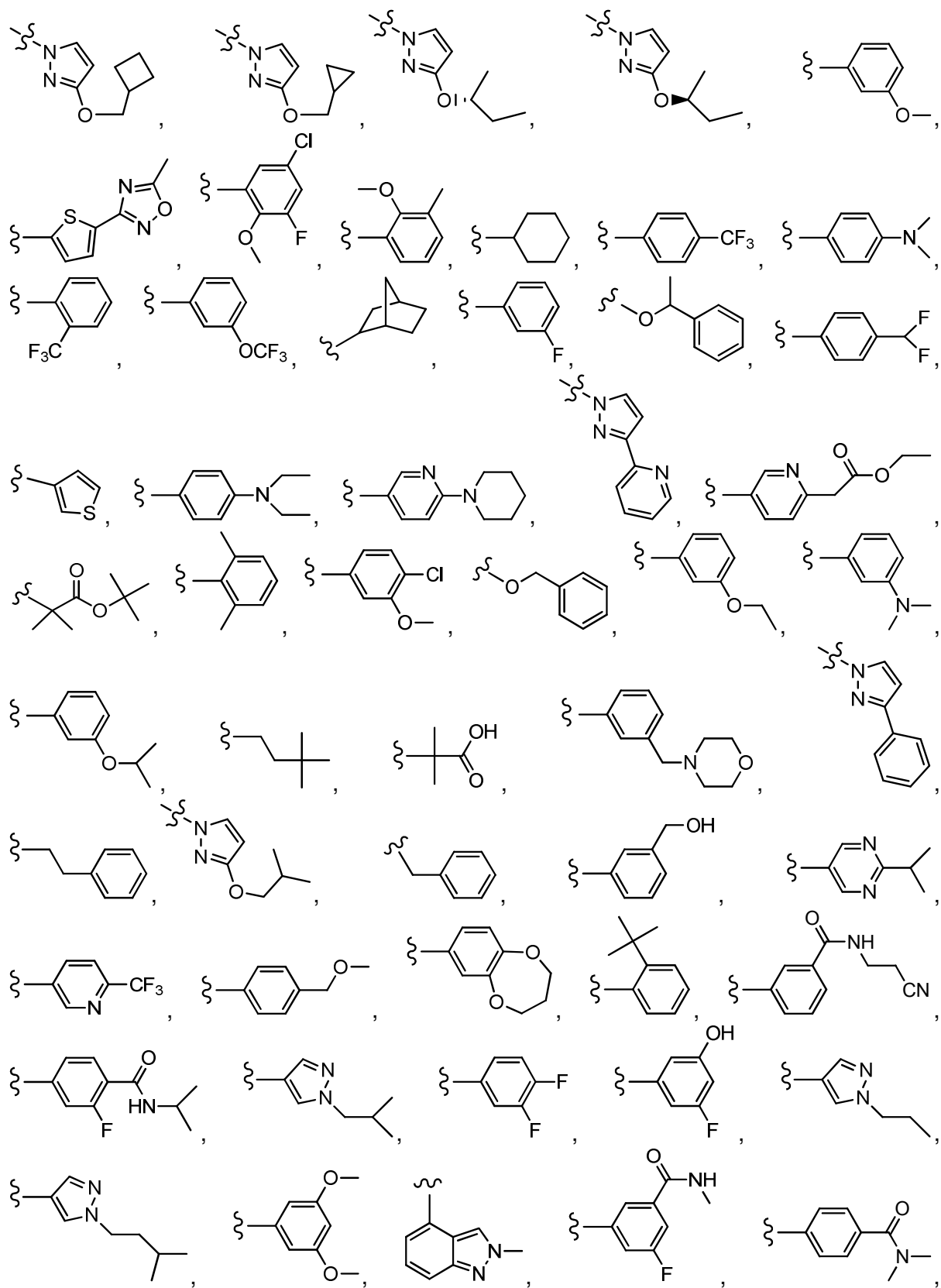
[00194] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

[00195] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



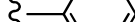
[00197] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es

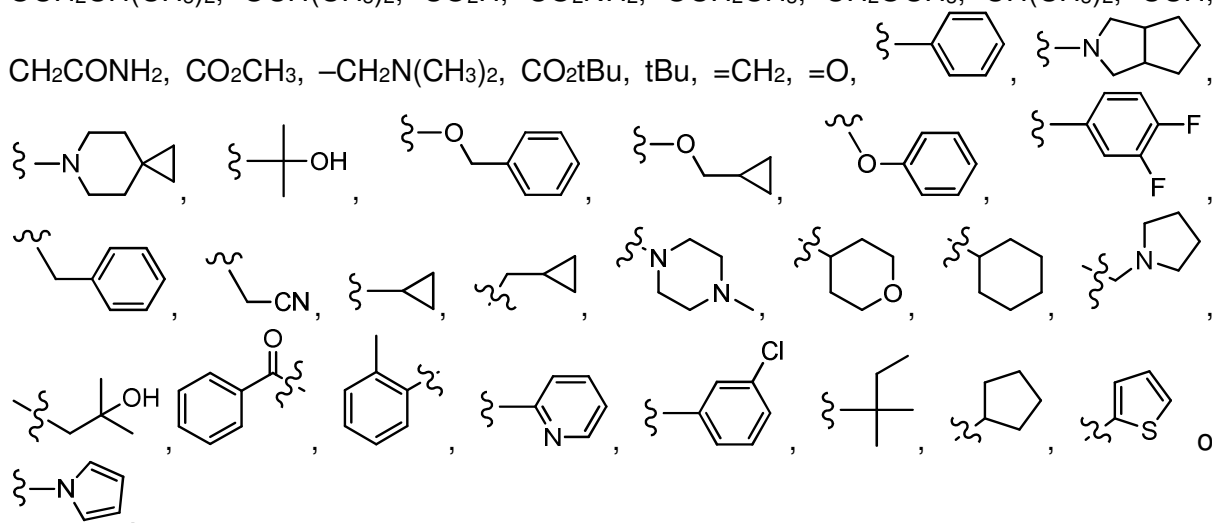
Chemical structures of various monomers used in the synthesis of poly(arylene ether)s, including substituted benzenes, biphenyls, and heterocycles, connected by wavy lines representing the polymer backbone.



[illegible]

155

[00201] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .



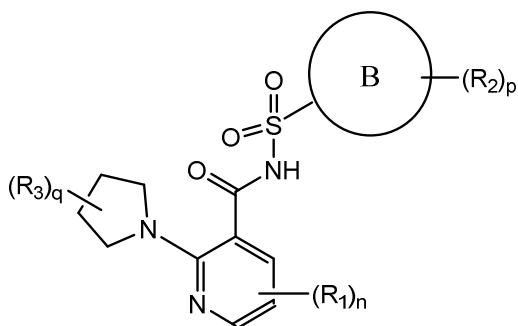
[00202] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2.

[00203] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00204] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₃ es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00205] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-v-1, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00206] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-v-2:

**Ib-v-2**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_4 es H; azida; CF_3 ; CHF_2 ; OR; CCH; CO_2R ; OH; arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R ;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H ; CO_2 alquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

n es 0, 1, 2 ó 3;

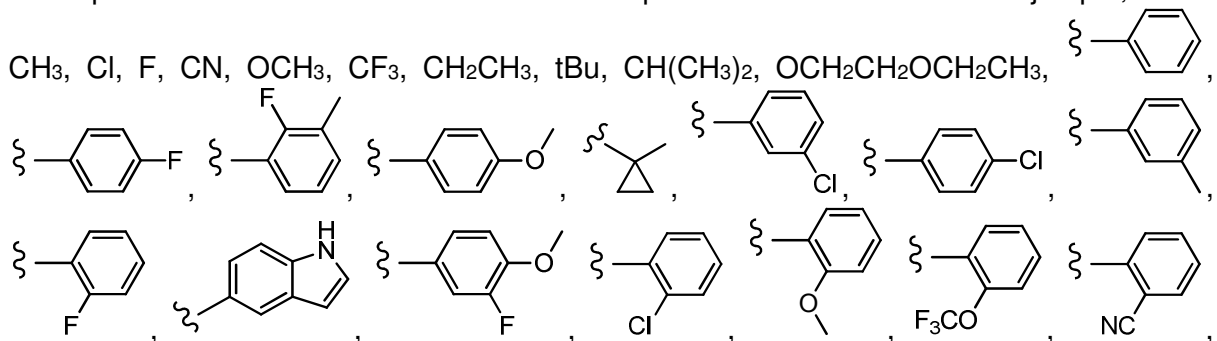
p es 0, 1, 2 ó 3; y

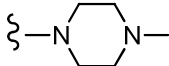
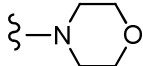
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

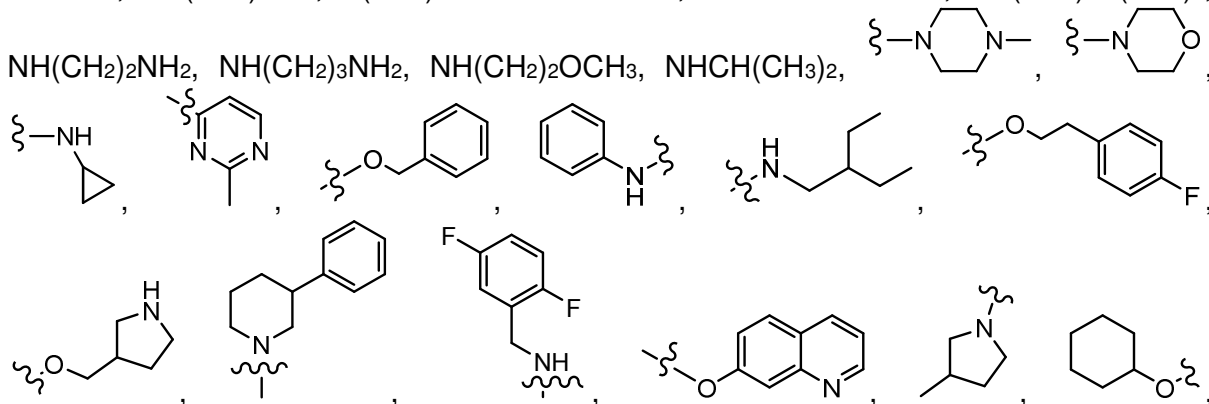
[00207] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

[00208] En algunas formas de realización, R_1 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , OH, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CN, CO_2H , amino, amido, heteroarilo C_3-C_{10} y heterocicloalquilo C_3-C_{10} .

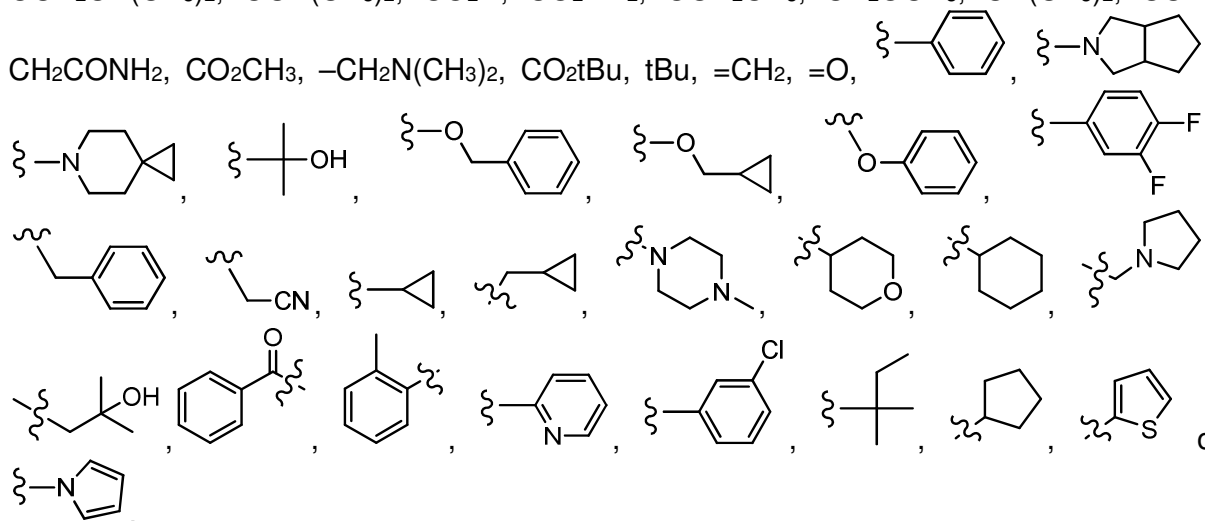
[00209] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es



[00211] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .



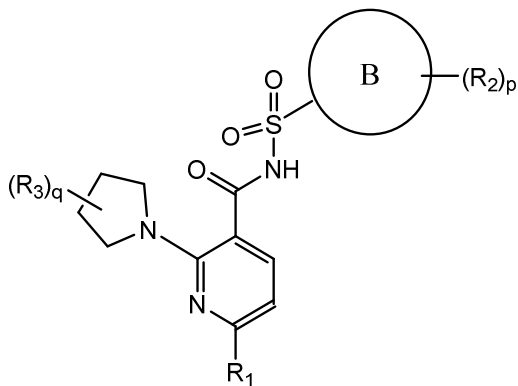
[00213] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .



[00216] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol y n es 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, n es 1, R₃ es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00217] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-v-2, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00218] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-vi:



Ib-vi

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆-C₁₀ o anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₁ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃-C₁₀; o un (alquilen C₁-C₉)-R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁-C₆; alquinilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆-C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃-C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃-C₁₀; o un (alquilen C₁-

C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

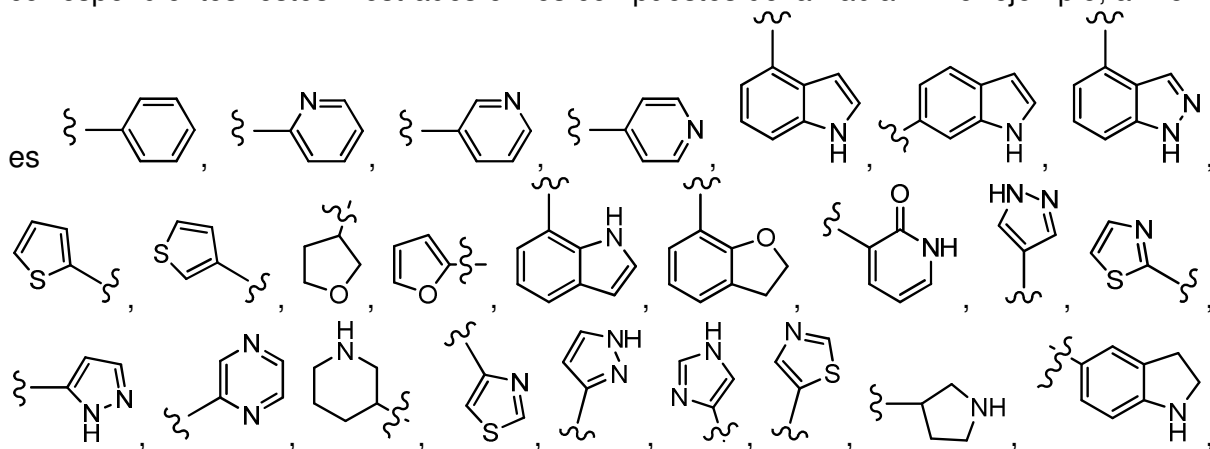
R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

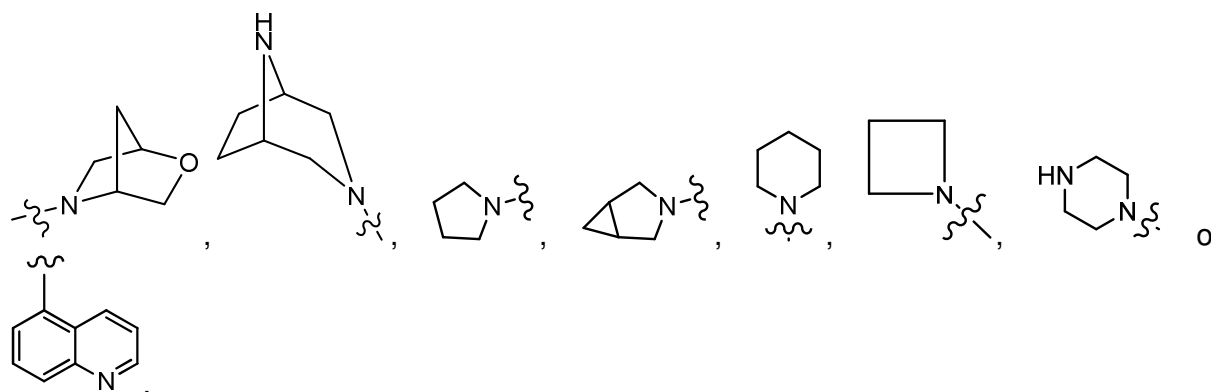
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00219] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

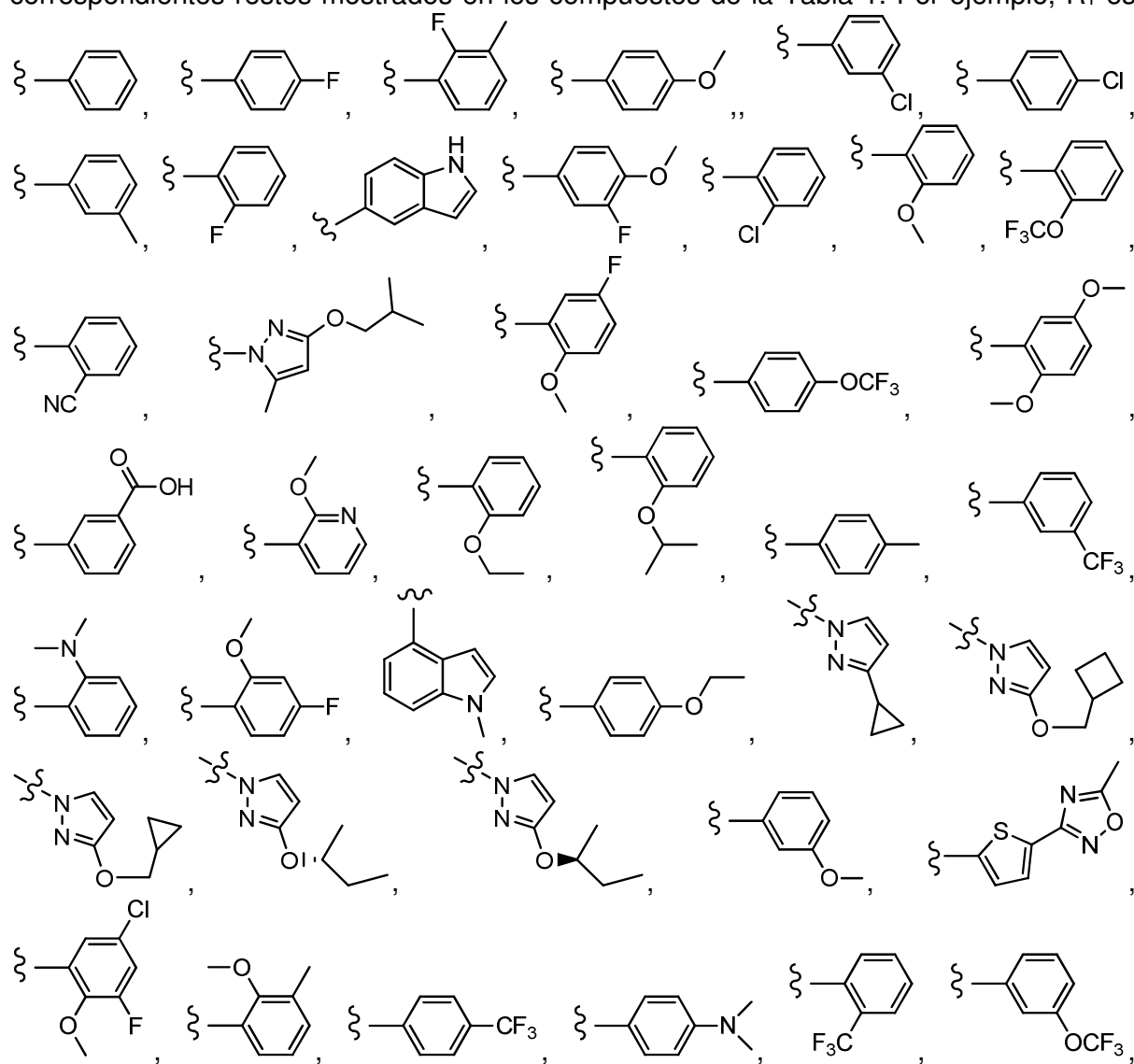
[00220] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

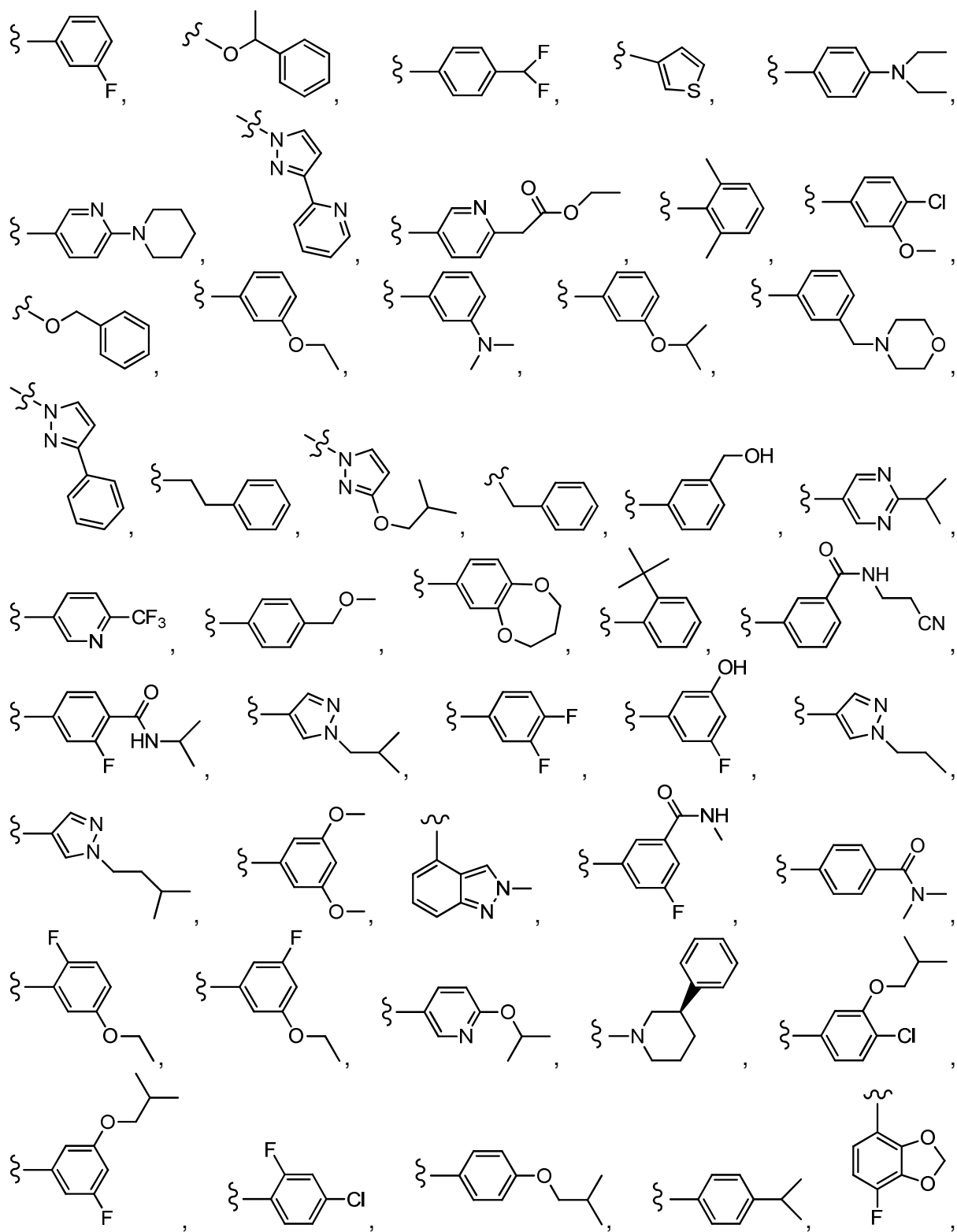


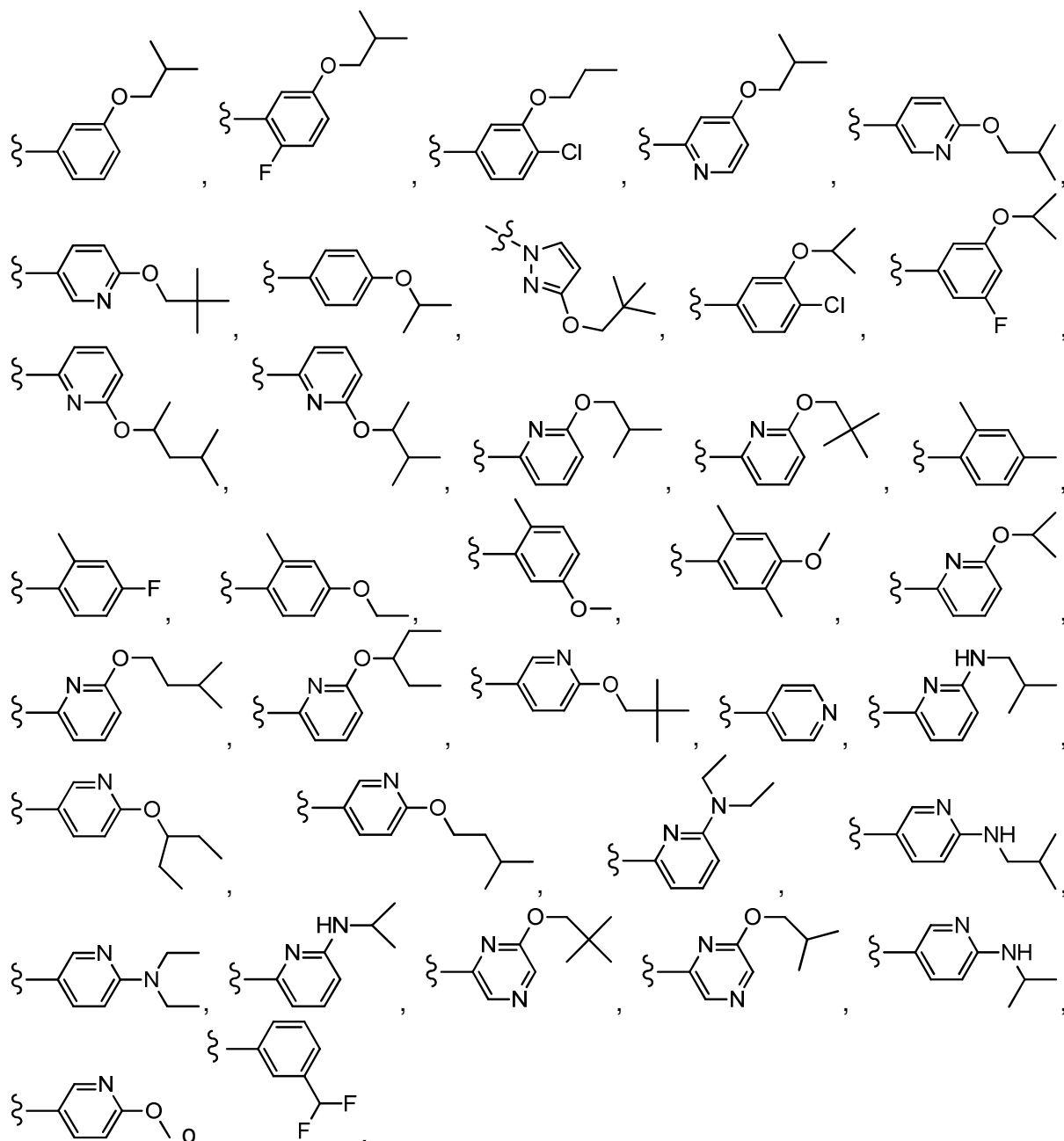


[00221] En algunas formas de realización, R₁ es un fenilo, tiofeno, piridina o pirazol.

[00222] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

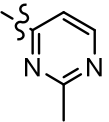
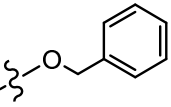
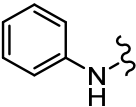
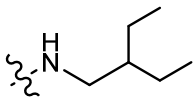
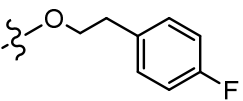
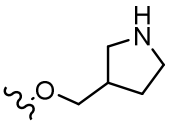
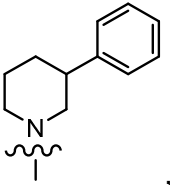
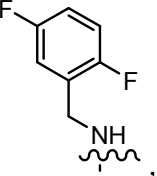
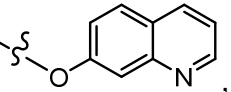
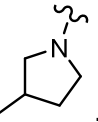
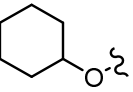
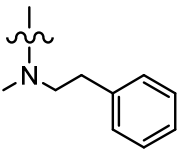
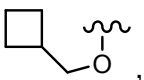
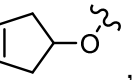
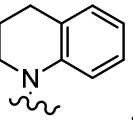
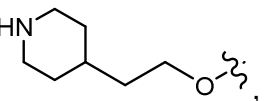
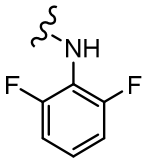
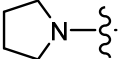
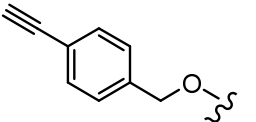
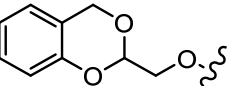
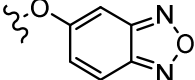






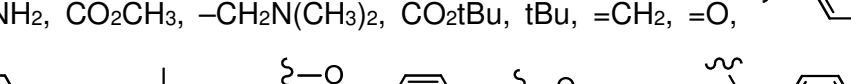
[00223] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

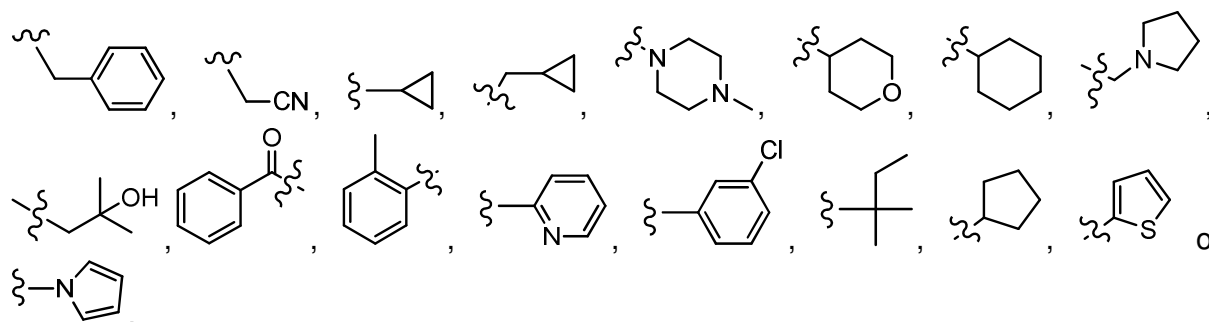
[00224] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es

$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\zeta\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N} \text{---}$, $\zeta\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{O} \text{---}$,
 $\zeta\text{-NH}$ , , , , , ,
, , , , , ,
, , , , , ,
, , ,  or CO_2H .

[00225] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00226] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O,



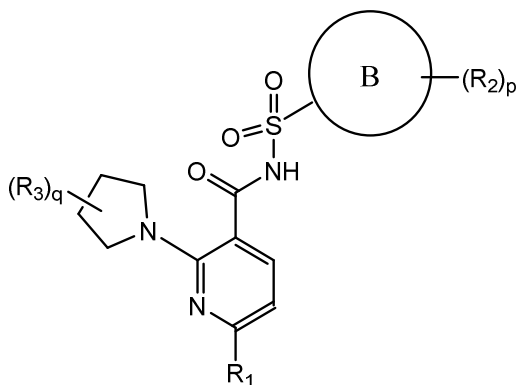


[00227] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00228] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00229] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-vi, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00230] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-vi-1:



Ib-vi-1

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos del anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R_1 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

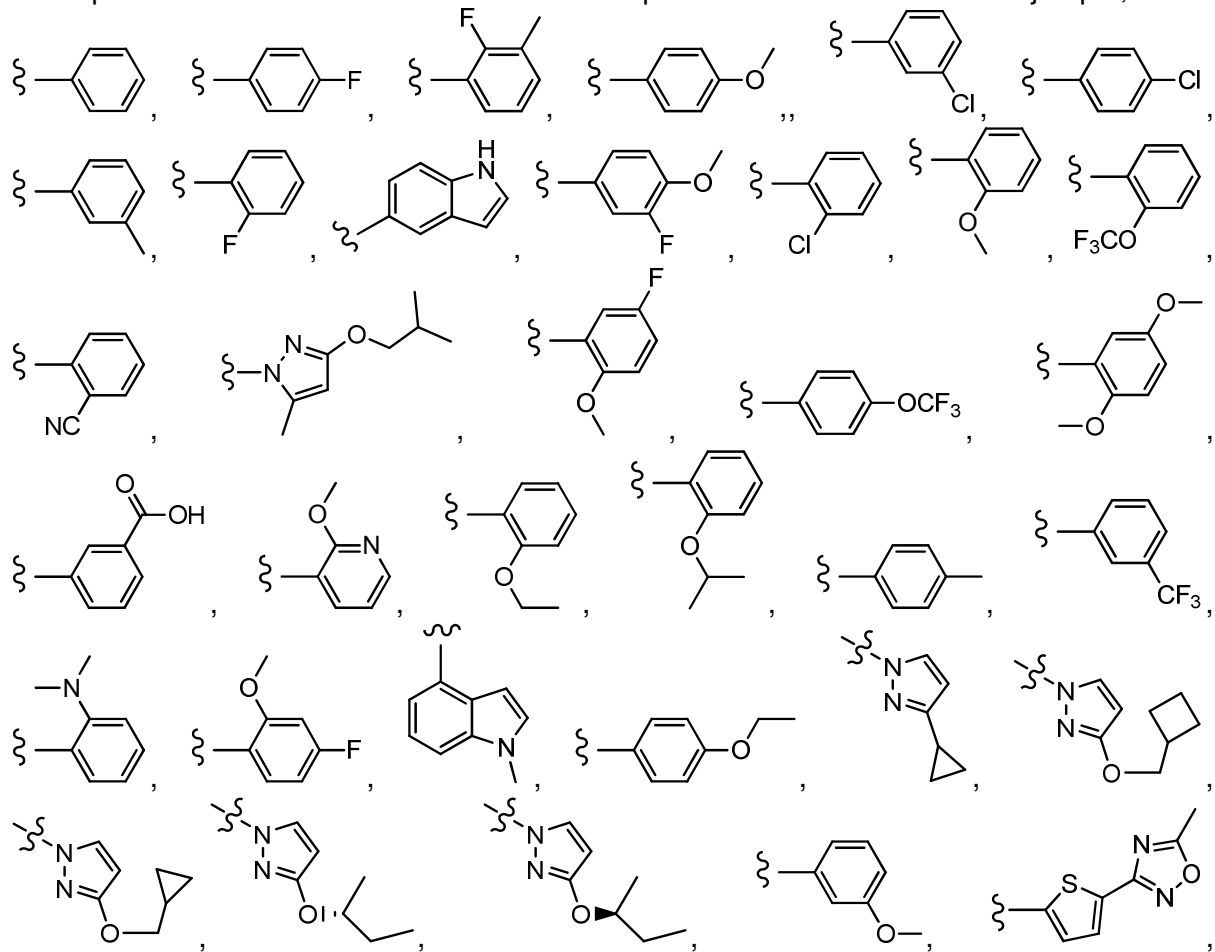
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

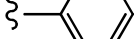
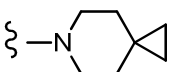
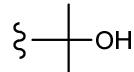
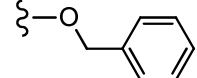
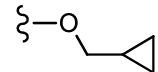
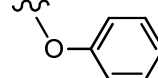
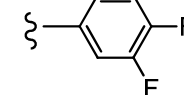
[00231] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

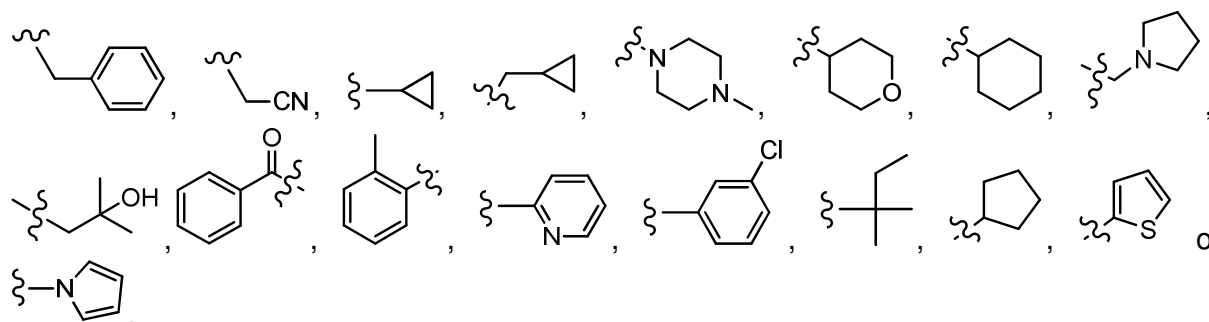
[00232] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

[00234] En algunas formas de realización, R_1 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_1 es



[00236] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es

[00238] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , , , , , , , 

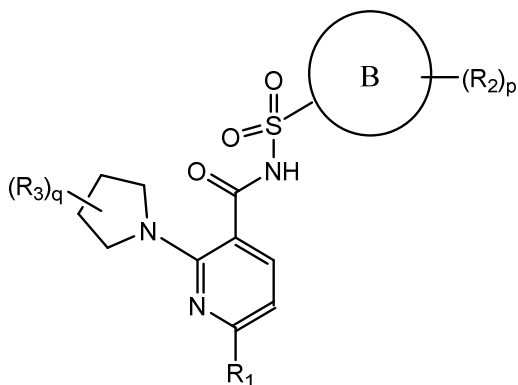


[00239] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00240] En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_2 es amino o alquilo y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00241] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib-vi-1, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00242] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib-vi-2:



Ib-vi-2

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

R_1 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

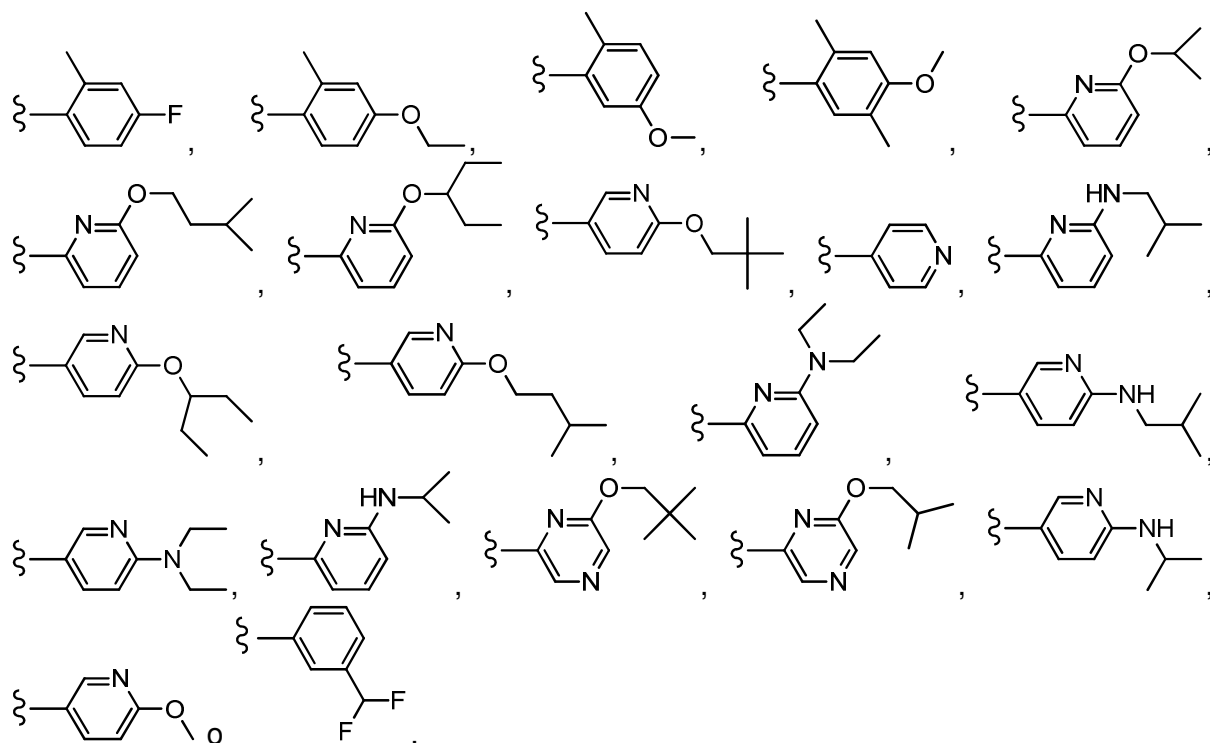
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00243] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

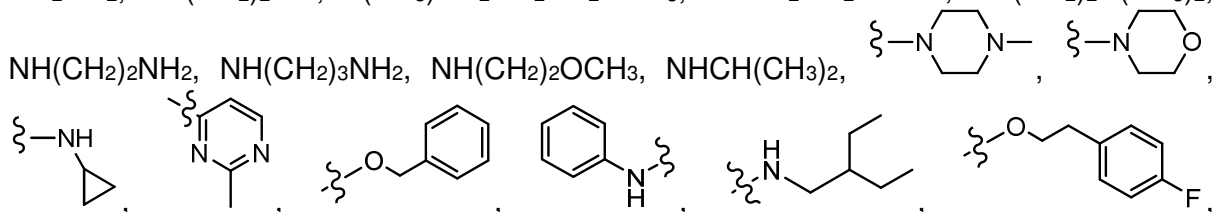
[00244] En algunas formas de realización, R₁ es un fenilo, tiofeno, piridina o pirazol.

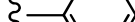
[00245] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

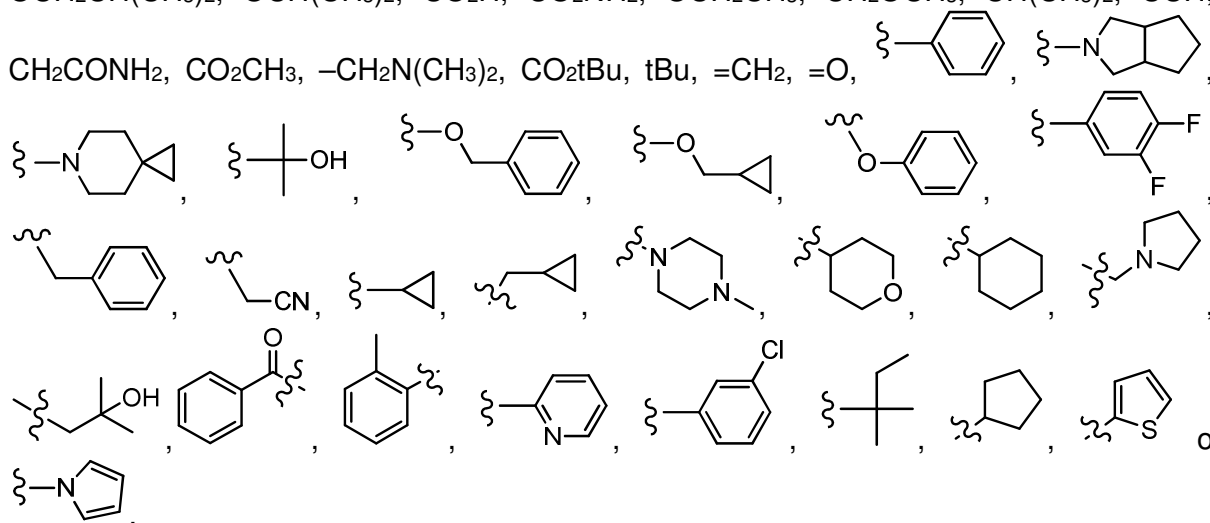


[00246] En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3 – C_{10} , en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1 – C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00247] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



[00249] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .

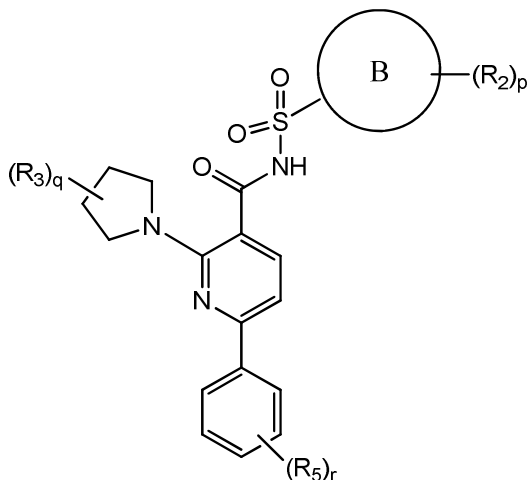


[00251] En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol. En algunas formas de realización, R₁ es fenilo, piridina o pirazol, R₂ es amino o alquilo y p es 0 ó 1.

En algunas formas de realización, R_1 es fenilo, piridina o pirazol, R_3 es alquilo, tales como metilo y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00252] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–vi–2, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00253] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib–vii:



Ib–vii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de

modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₅ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

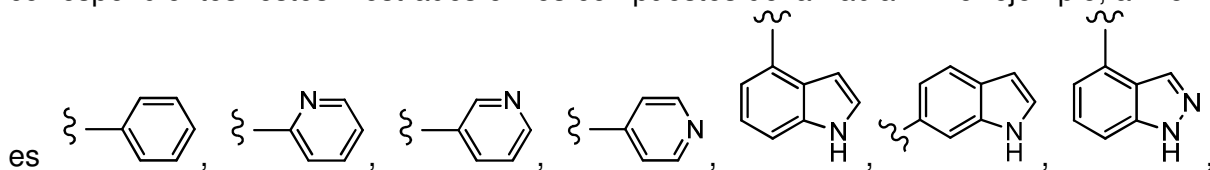
p es 0, 1, 2 ó 3;

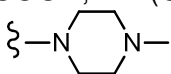
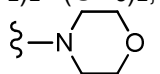
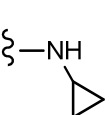
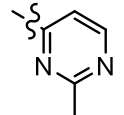
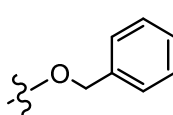
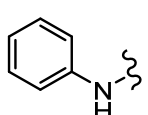
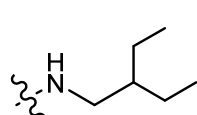
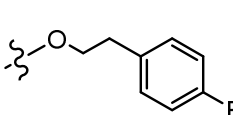
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

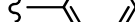
r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

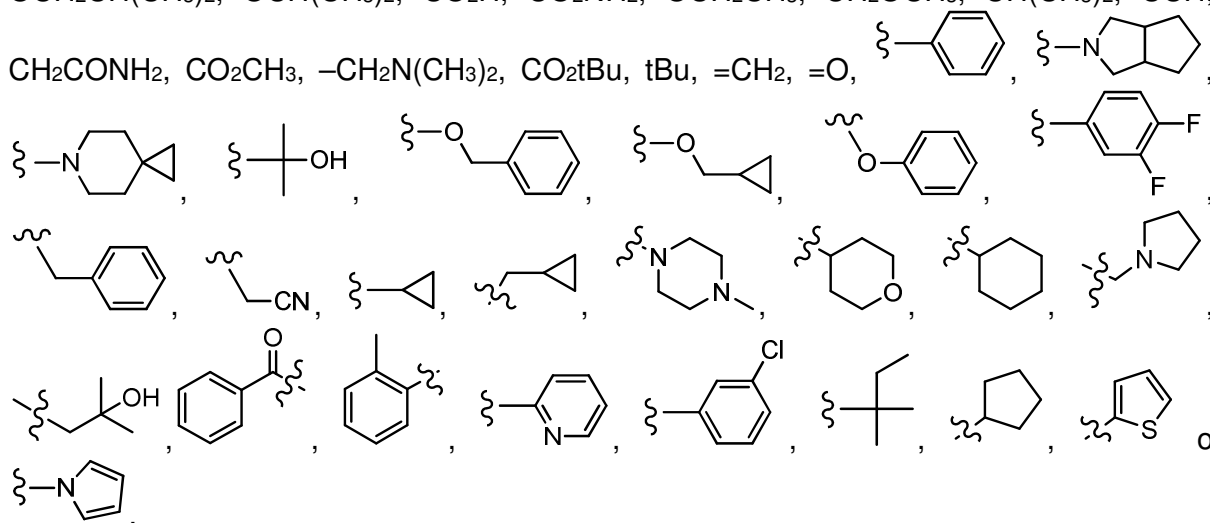
[00254] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

[00255] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

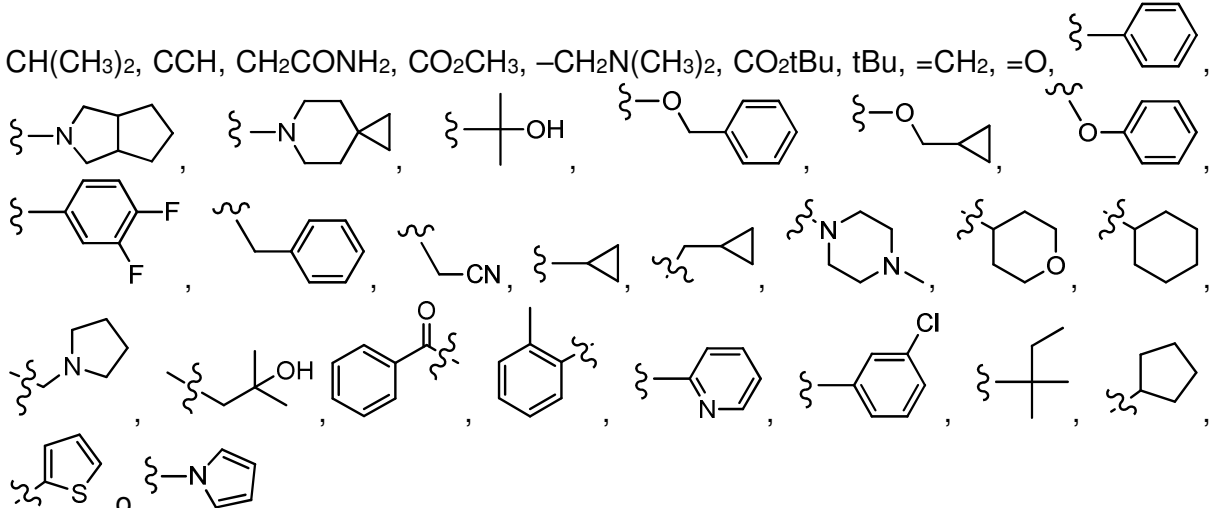


[00257] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , , , , , , , 

[00259] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O, , .



[00261] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

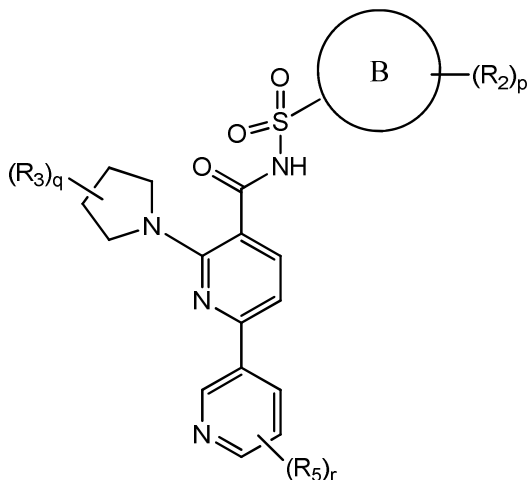
[00262] En algunas formas de realización, R_5 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_5 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=CH_2$, $=O$, 

[00263] En algunas formas de realización, r es 0. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4. En algunas formas de realización, r es 5.

[00264] En algunas formas de realización, R_5 es halo o alcoxi. En algunas formas de realización, R_2 es amino o alquilo, R_5 es halo o alcoxi, r es 1 ó 2 y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_5 es halo o alcoxi, R_3 es alquilo, tales como metilo, r es 1 ó 2 y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00265] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–vii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00266] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib–viii:

**Ib–viii**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀ o anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de

modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₅ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

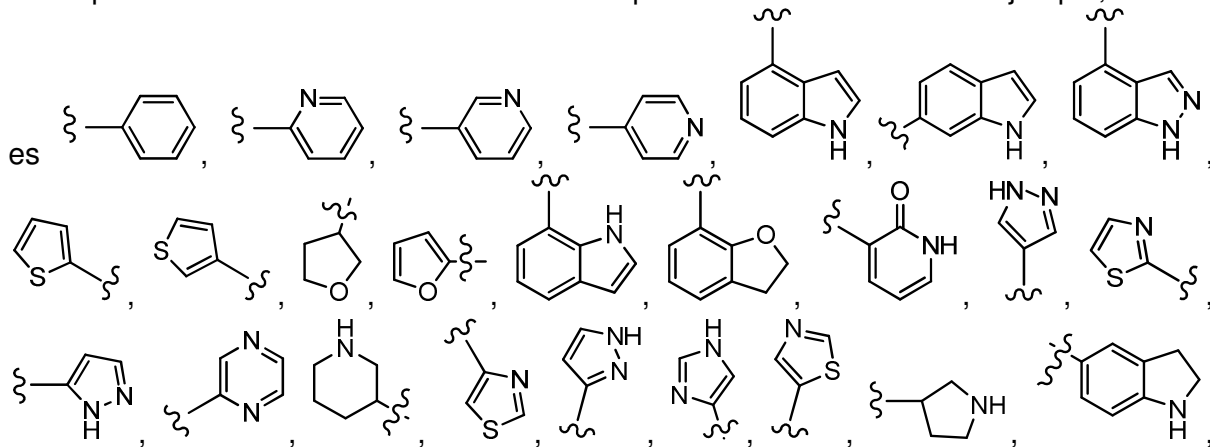
p es 0, 1, 2 ó 3;

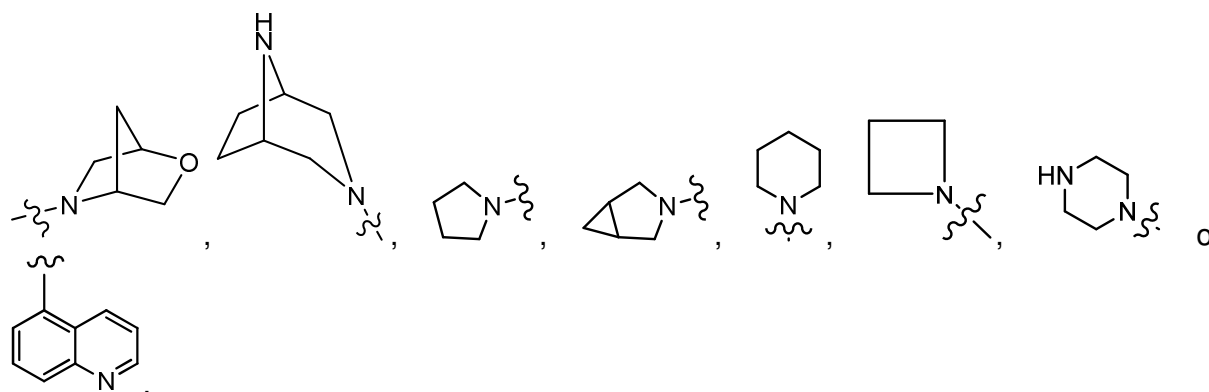
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

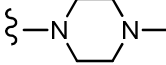
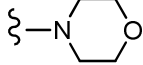
[00267] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

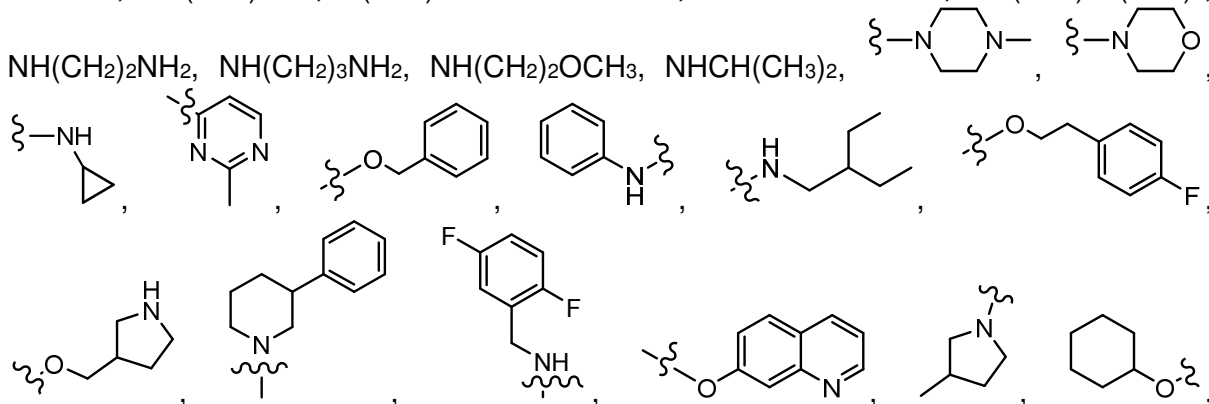
[00268] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

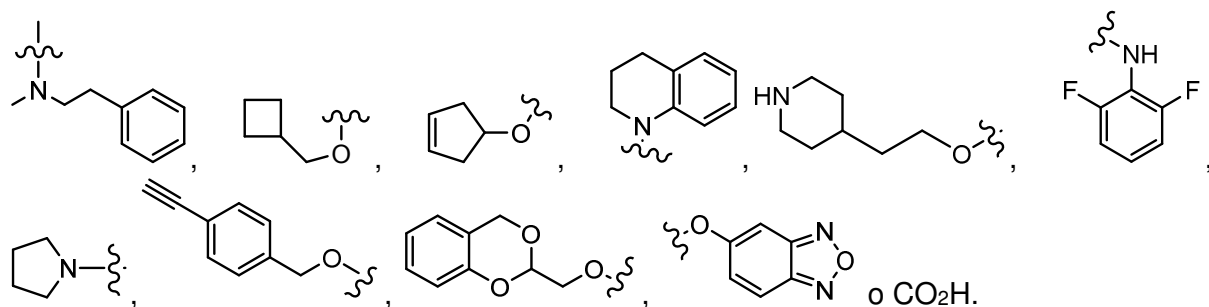




[00269] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00270] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .





[00271] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00272] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH₃, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, –CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O,

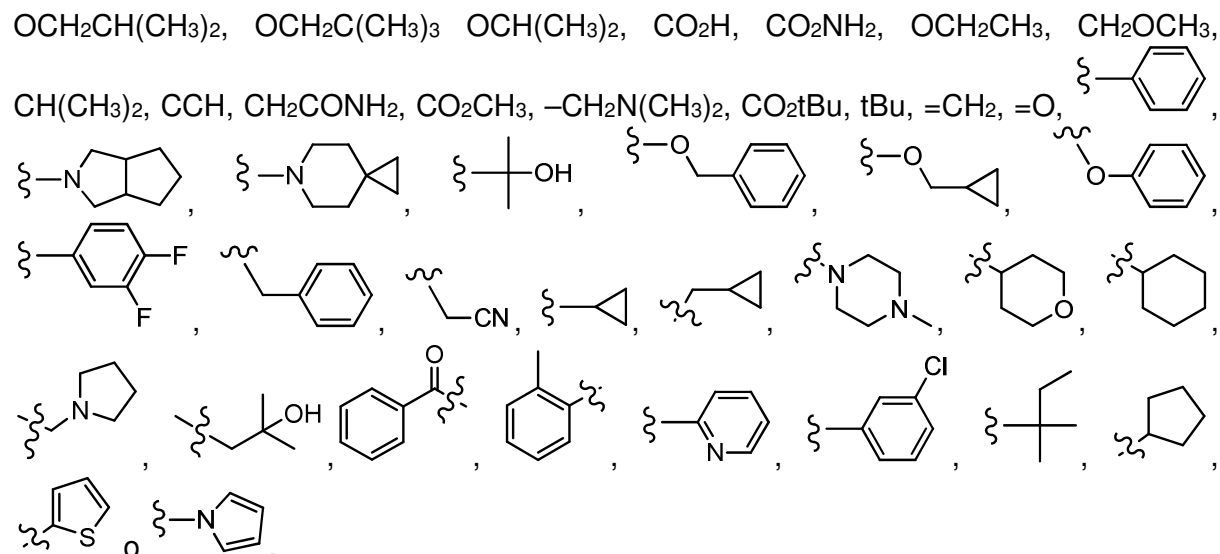
Chemical structures for R₃ group in [00272]:

- C_6H_5
- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}$ (indole)
- $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ (8-azabicyclo[3.2.1]octane)
- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ (tert-butanol)
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (benzyl ether)
- $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ (propyl ether)
- $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$ (phenyl ether)
- $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ (2,4-difluorophenyl)
- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (benzyl)
- CH_2CN
- C_3H_5 (cyclopropyl)
- C_3H_4 (cyclopropylidene)
- $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ (1,4-diazepane)
- $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ (tetrahydrofuran)
- C_6H_{11} (cyclohexyl)
- $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$ (pyrrolidine)
- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ (tert-butanol)
- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$ (benzoyl)
- C_6H_4 (phenyl)
- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (pyridine)
- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (4-chlorophenyl)
- C_4H_9 (tert-butyl)
- C_5H_9 (cyclopentyl)
- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (thiophene)
- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (pyrrole)

[00273] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00274] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00275] En algunas formas de realización, R₅ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₅ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃,

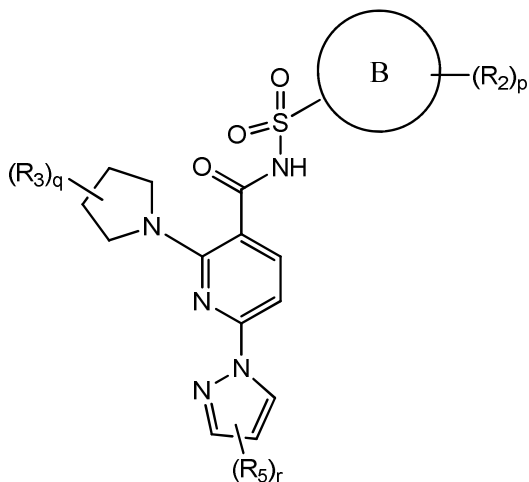


[00276] En algunas formas de realización, r es 0. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4. En algunas formas de realización, r es 5.

[00277] En algunas formas de realización, R_5 es halo o alcoxi. En algunas formas de realización, R_2 es amino o alquilo, R_5 es halo o alcoxi, r es 1 ó 2 y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R_5 es halo o alcoxi, R_3 es alquilo, tales como metilo, r es 1 ó 2 y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00278] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–viii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00279] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ib–ix:



Ib-ix

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_4 es H; azida; CF_3 ; CHF_2 ; OR; CCH; CO_2R ; OH; arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO_2R ;

R es, de modo independiente, H; OH; CO_2H ; CO_2 alquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_5 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alquenilo C_1-C_6 ; alquinilo C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o

heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

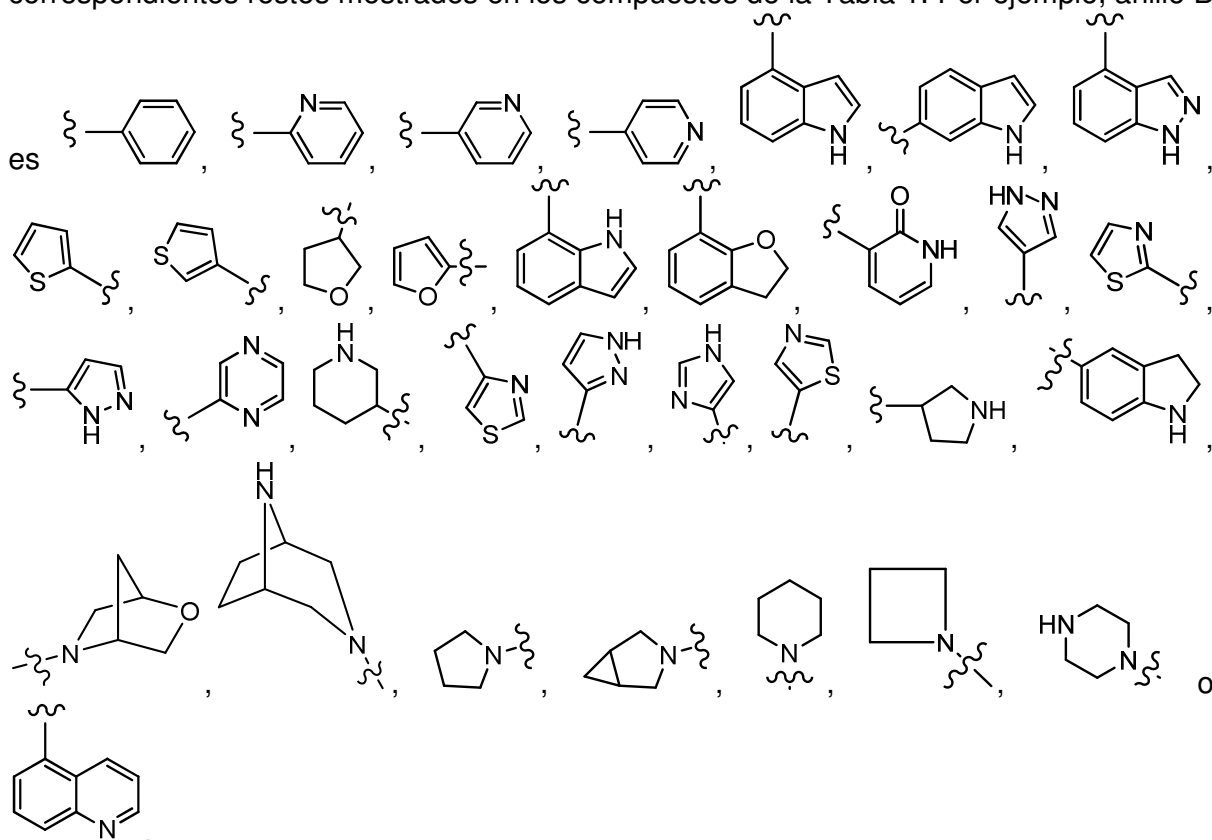
p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

r es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

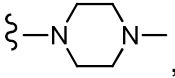
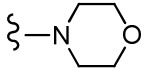
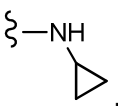
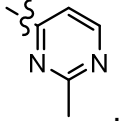
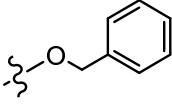
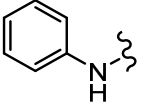
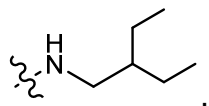
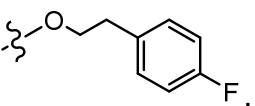
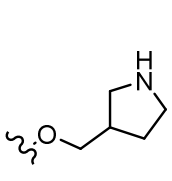
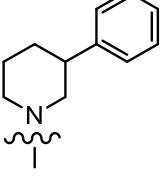
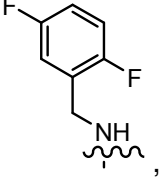
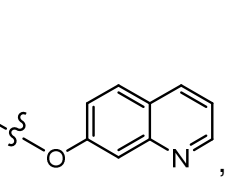
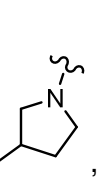
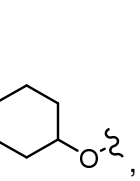
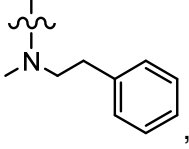
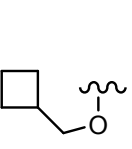
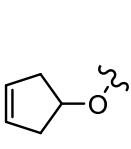
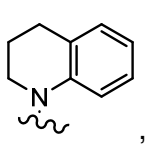
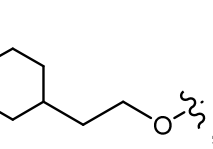
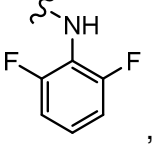
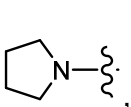
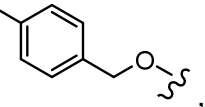
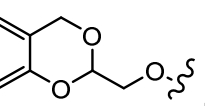
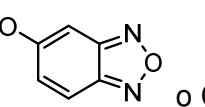
[00280] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

[00281] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



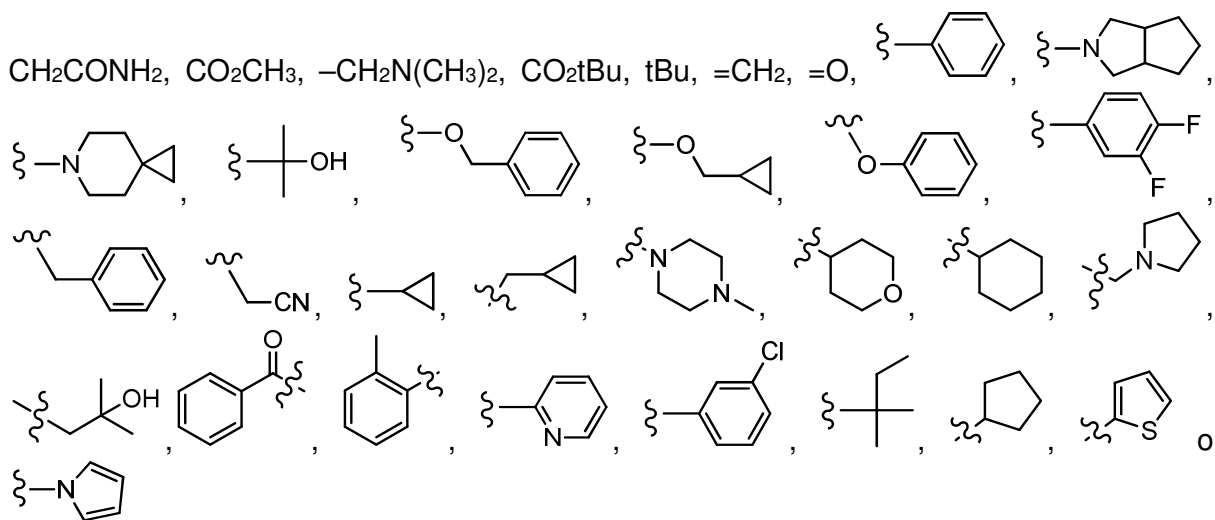
[00282] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde hasta 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–

C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00283] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  o CO₂H.

[00284] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

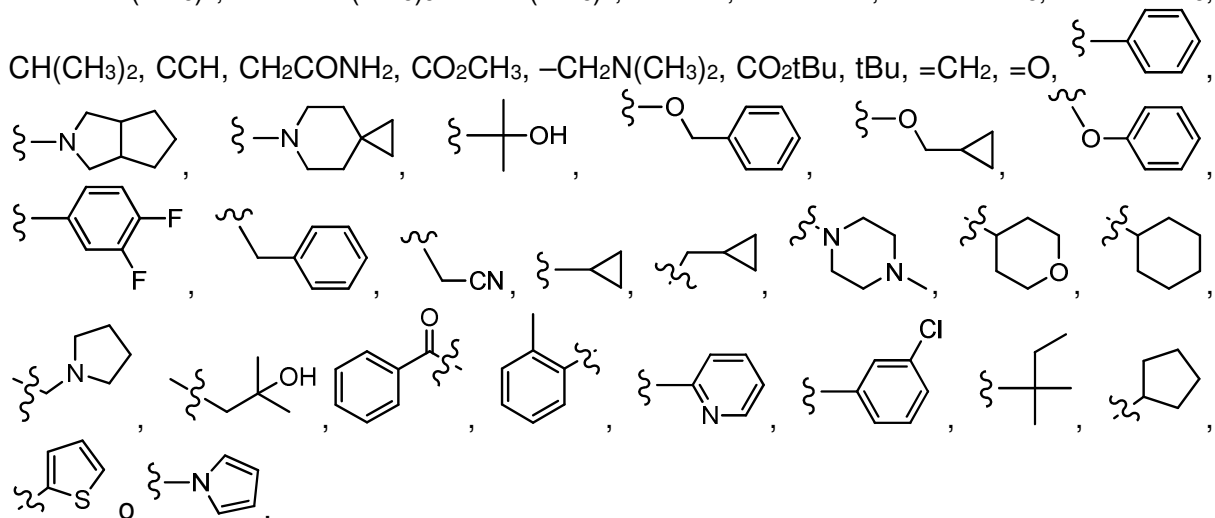
[00285] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH,



[00286] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o fluoroalquilo, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ o heteroarilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00287] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00288] En algunas formas de realización, R_5 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_5 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu , $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$,

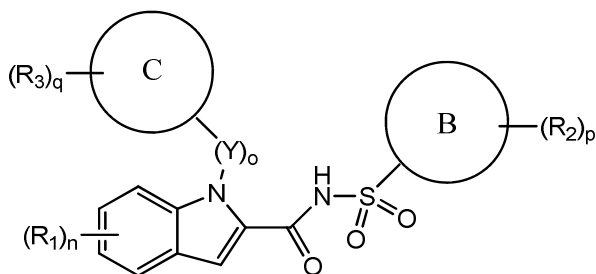


[00289] En algunas formas de realización, r es 0. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4. En algunas formas de realización, r es 5.

[00290] En algunas formas de realización, R₅ es halo o alcoxi. En algunas formas de realización, R₂ es amino o alquilo, R₅ es halo o alcoxi, r es 1 ó 2 y p es 0 ó 1. En algunas formas de realización, R₅ es halo o alcoxi, R₃ es alquilo, tales como metilo, r es 1 ó 2 y q es 1, 2, 3 ó 4.

[00291] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ib–ix, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00292] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ic:



Ic

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀ o anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₄ o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C₃–C₁₀;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente,

con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

Chemical structures of various heterocyclic compounds, including benzene, pyridine, indole, thiophene, furan, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, and various fused and bridged ring systems, all featuring attachment points (wavy lines) for further chemical modification.

[00295] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno o dihidroindeno.

C es

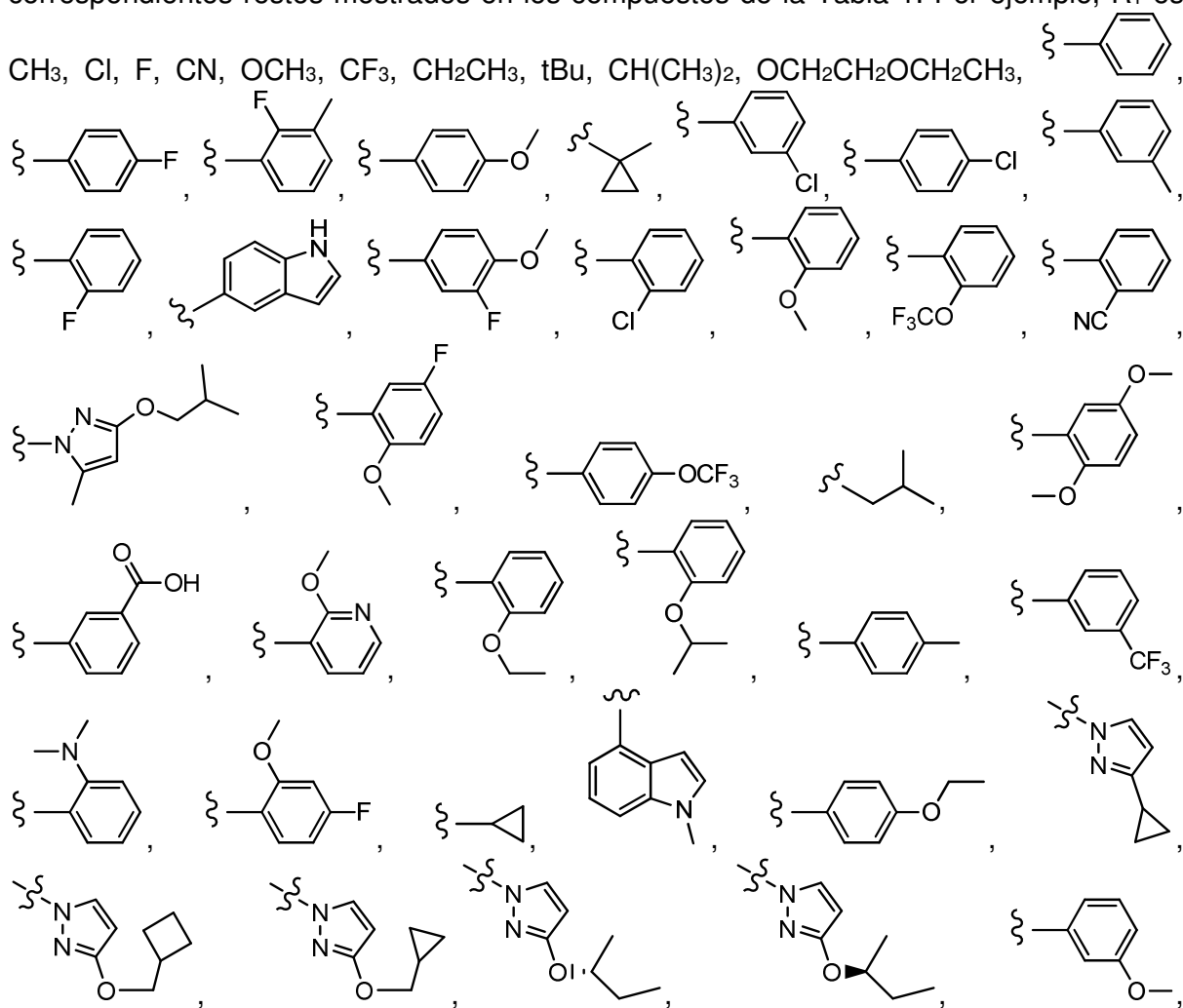
Chemical structures of various ligands for the C es complex, including phenyl, pyridine, cyclohexane, pyrrolidine, indene, naphthalene, indole, piperidine, azetidine, cyclobutane, pyrimidine, tetrahydropyran, bicyclo[2.2.1]hept-2-ene, cyclohexene, and cyclopentene.

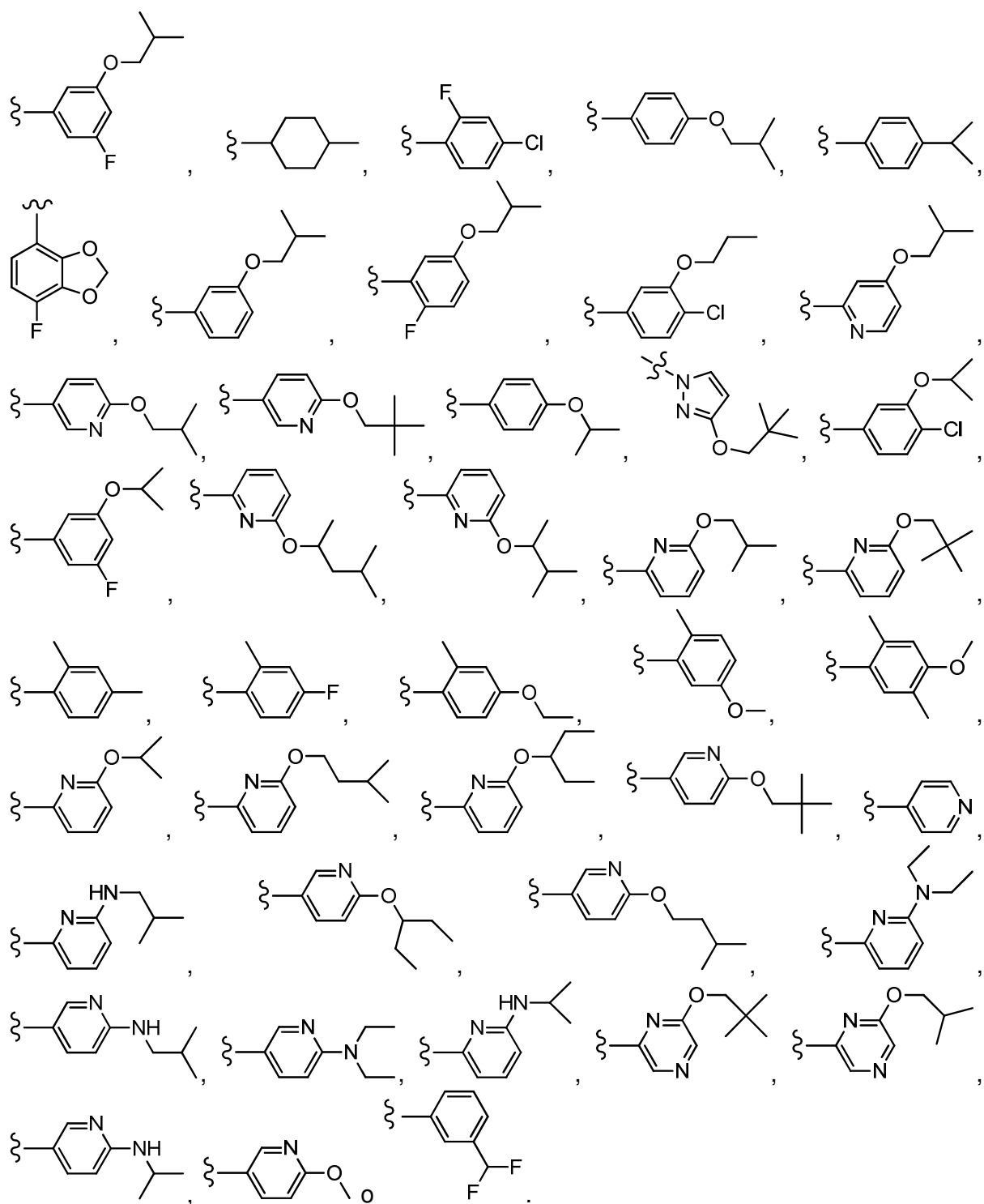
198

algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquínilo C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00298] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

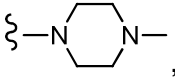
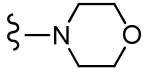
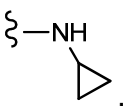
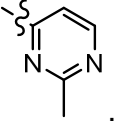
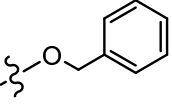
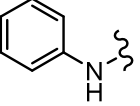
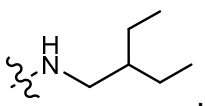
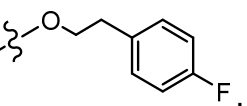
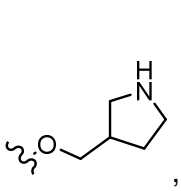
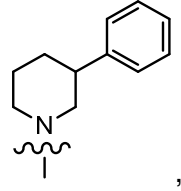
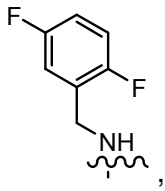
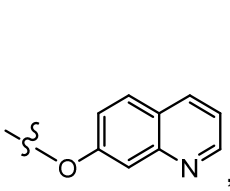
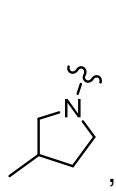
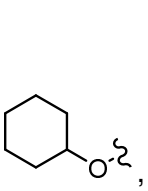
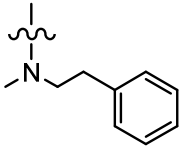
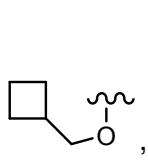
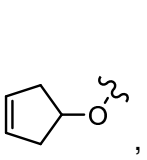
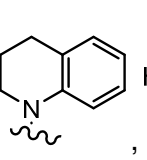
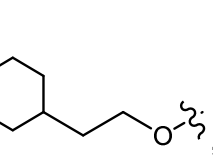
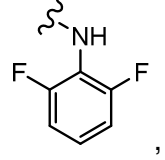
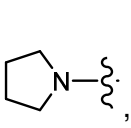
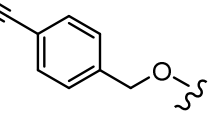
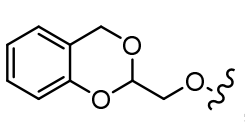
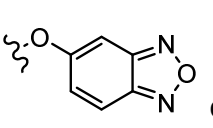
[00299] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es





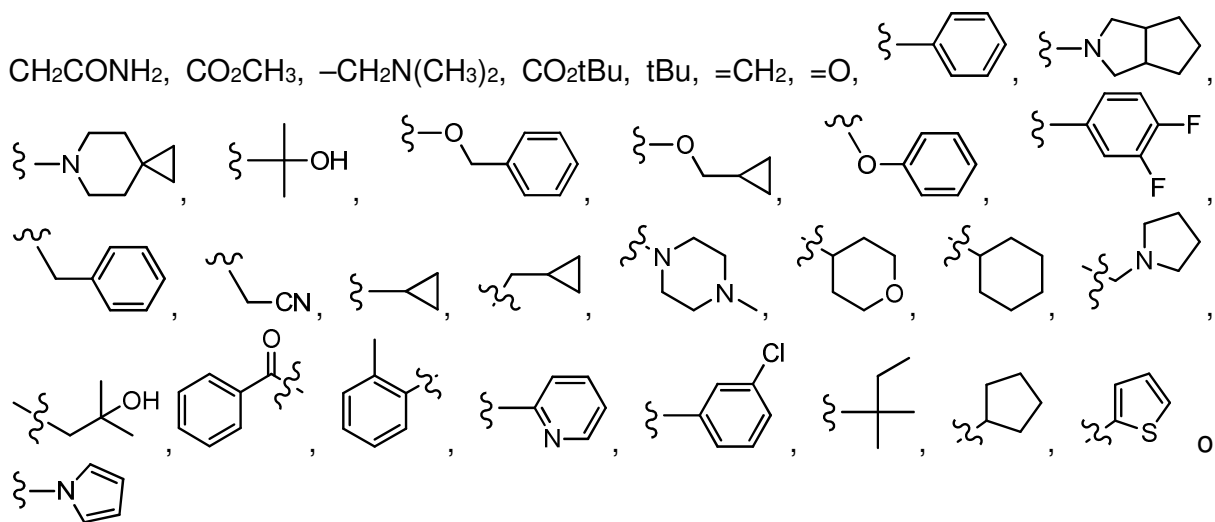
[00300] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un

(alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00301] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  o CO₂H.

[00302] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00303] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH,



[00304] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

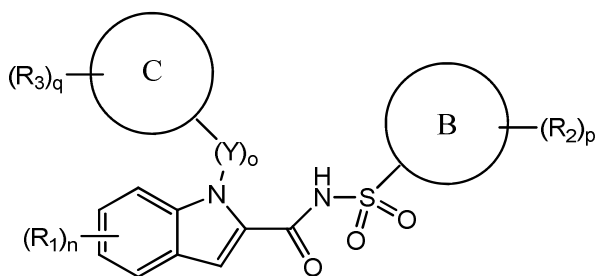
[00305] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00306] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00307] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo. En algunas formas de realización, anillo C es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo. En algunas formas de realización, R_1 es halo. En algunas formas de realización, R_1 es F. En algunas formas de realización, R_1 es OCH_3 . En algunas formas de realización R_2 es amino. En algunas formas de realización, R_3 es CH_3 . En algunas formas de realización, R_2 es amino y R_3 es CH_3 . En algunas formas de realización, Y es CH_3 . En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, R_1 es F, R_2 es amino, R_3 es CH_3 e Y es CH_2 . En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, R_1 es F, R_2 es amino, R_3 es CH_3 e Y es O.

[00308] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ic, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00309] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ic-i:

**Ic-i**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₄ o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C₃–C₁₀;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o

heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

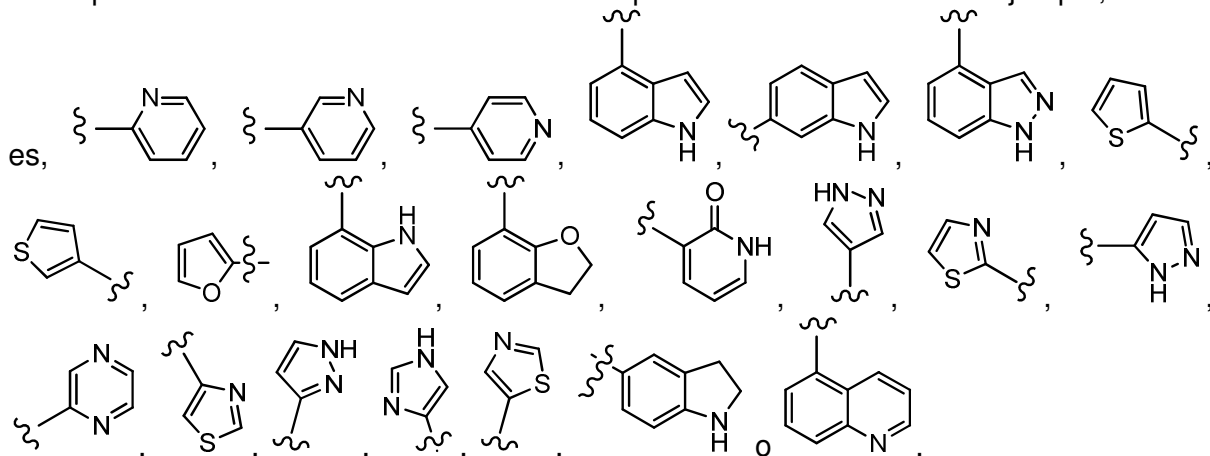
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

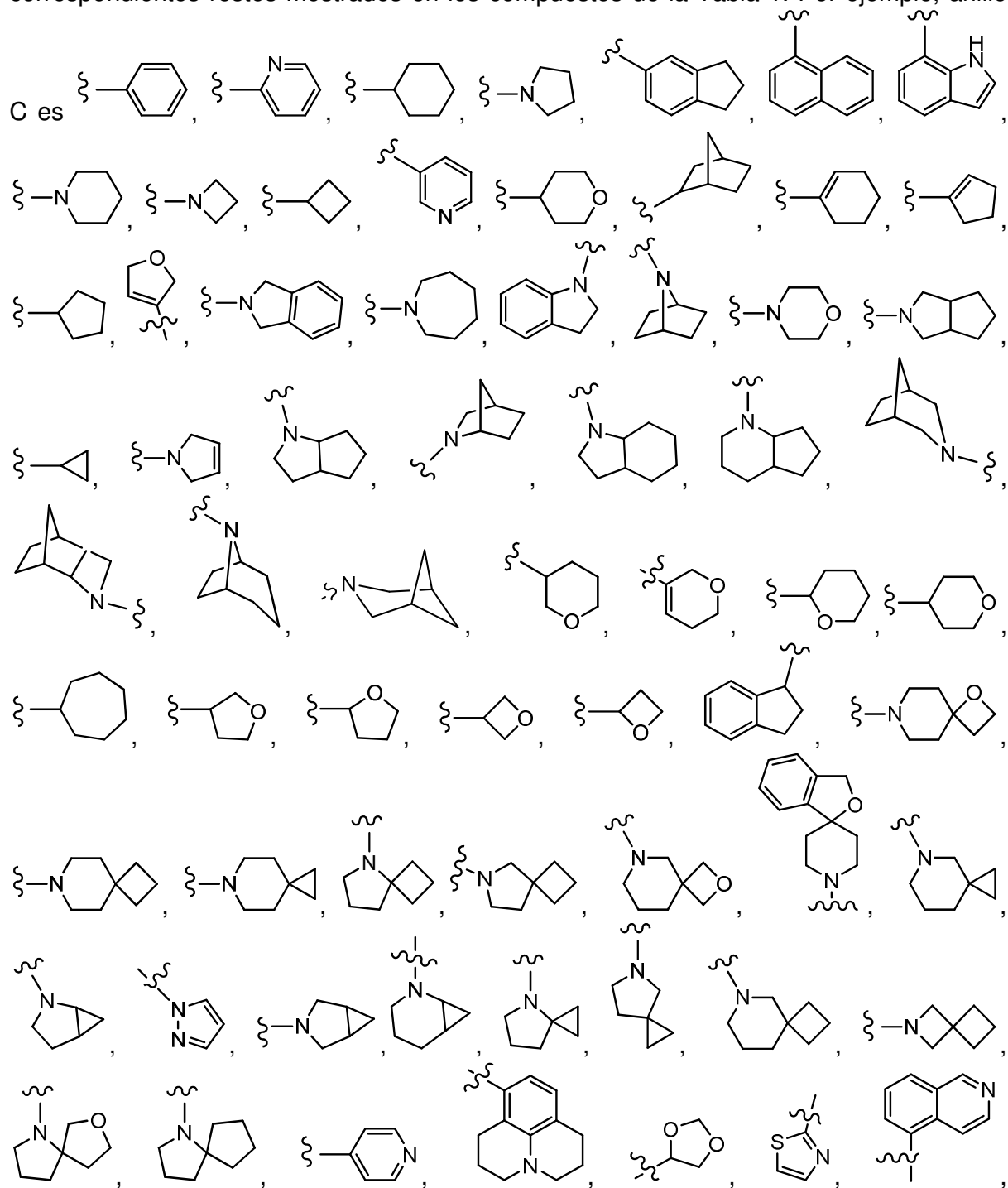
[00310] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

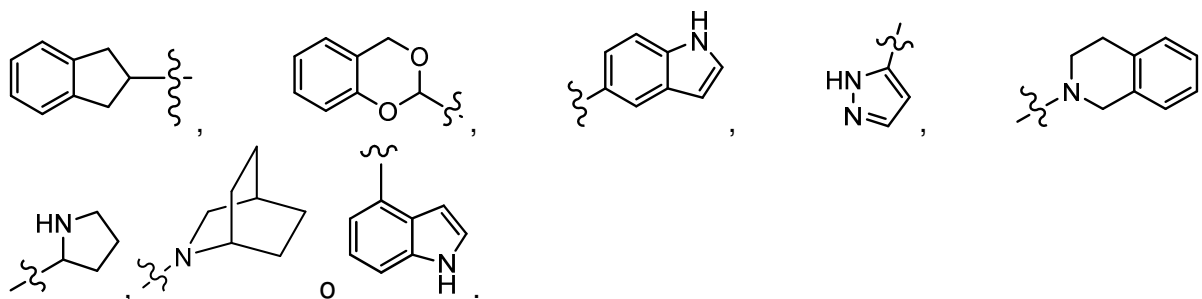
[00311] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



[00312] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno o dihidroindeno.

[00313] En algunas formas de realización, anillo C es es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

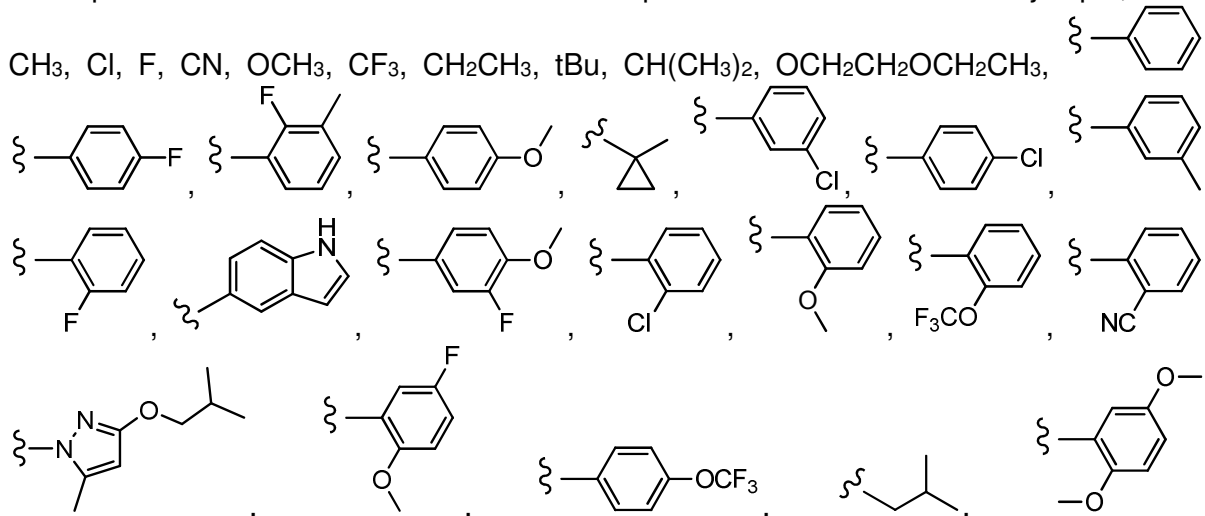


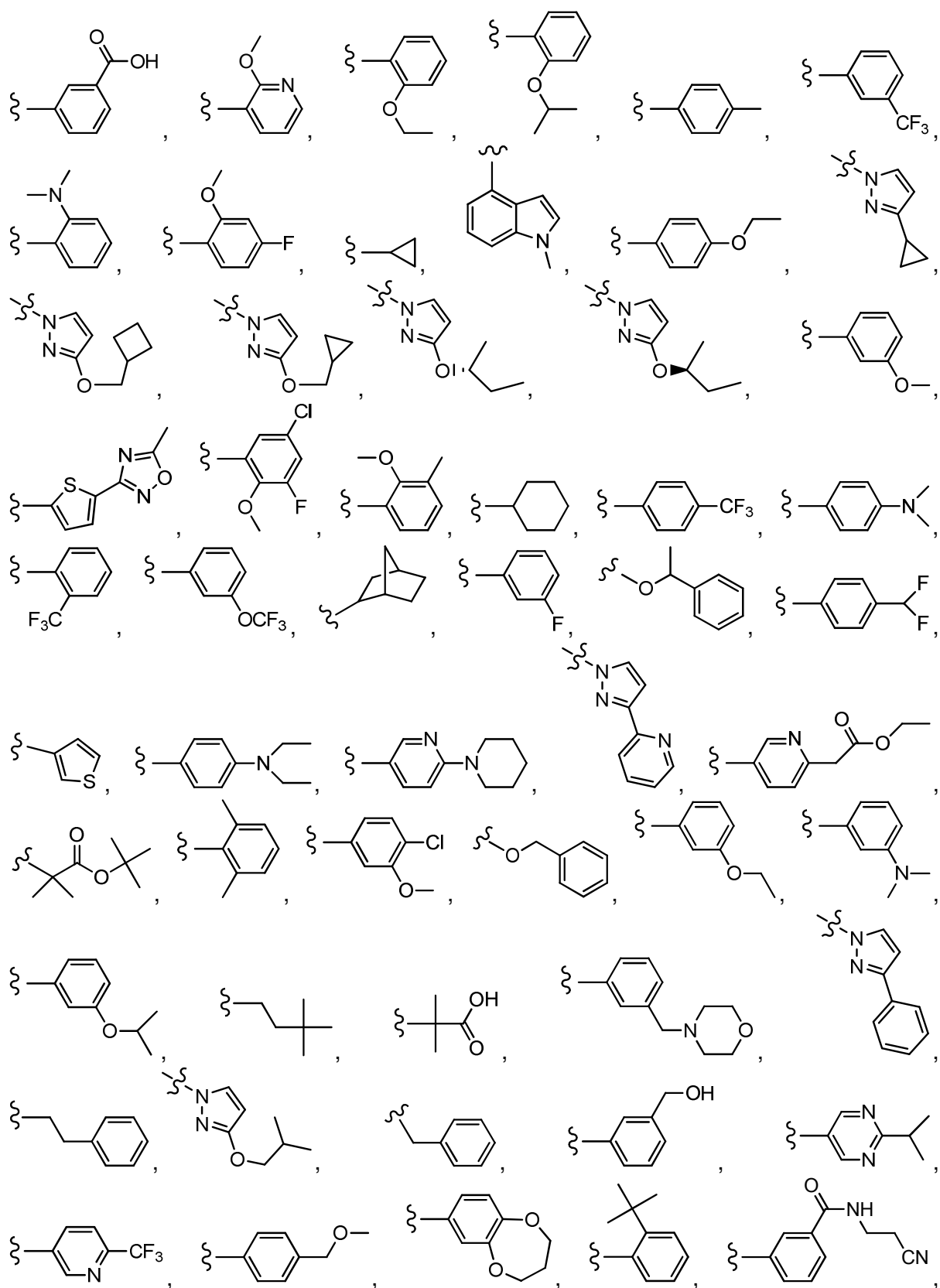


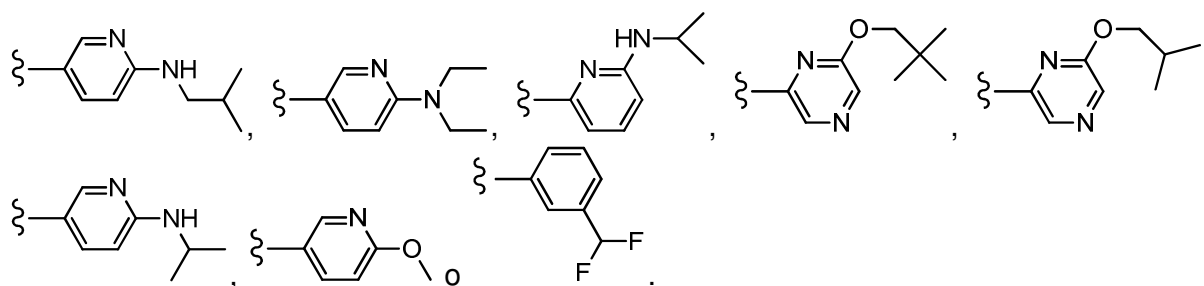
[00314] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00315] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

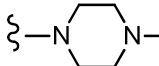
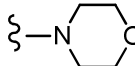
[00316] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

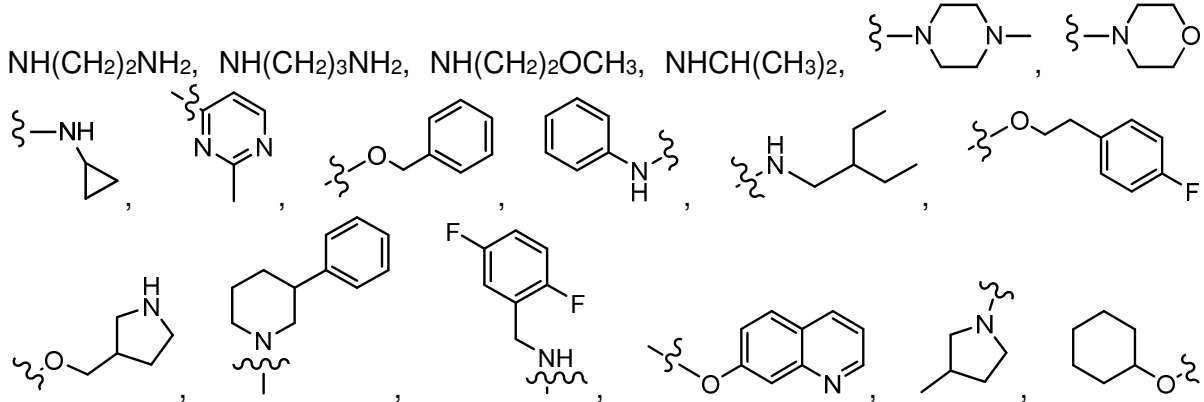


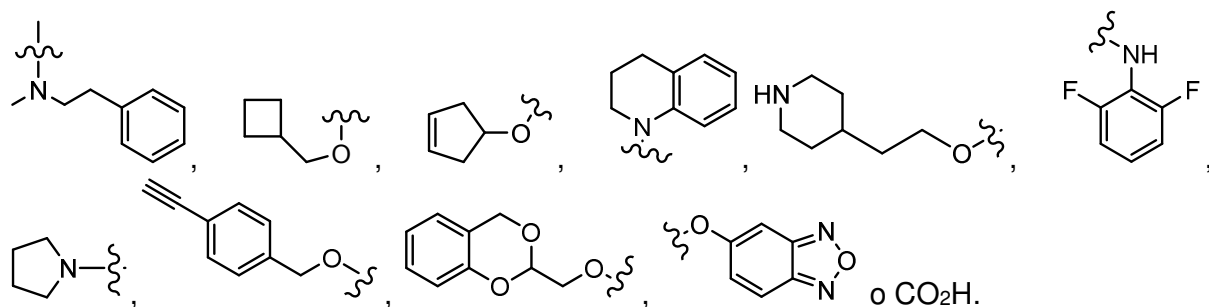




[00317] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

[00318] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂, , .





[00319] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00320] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, –CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O,

Chemical structures for R₃ group definitions [00320]. The structures include various functional groups and rings, such as amines, ethers, esters, and heterocycles, connected to a wavy line representing the attachment point.

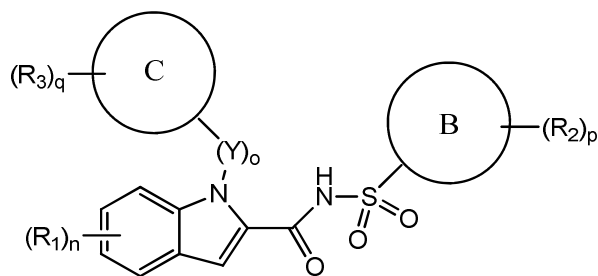
[00321] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00322] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00323] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00324] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ic–i, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00325] En otras formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Ic-ii:



Ic-ii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C₆–C₁₀;

Anillo C es un anillo arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₄ o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C₃–C₁₀;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR;

o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

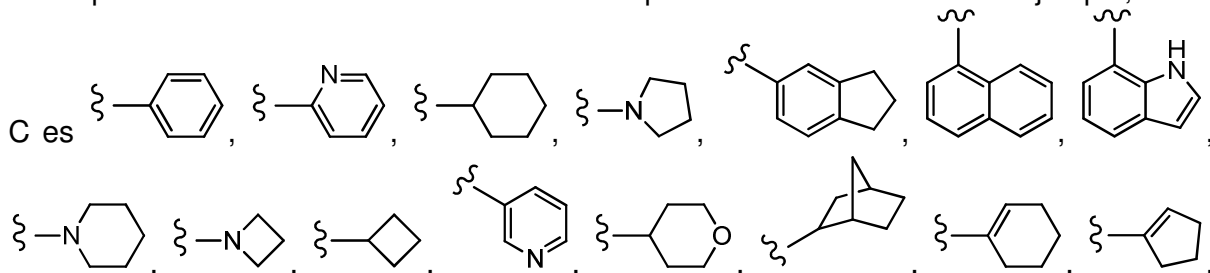
p es 0, 1, 2 ó 3; y

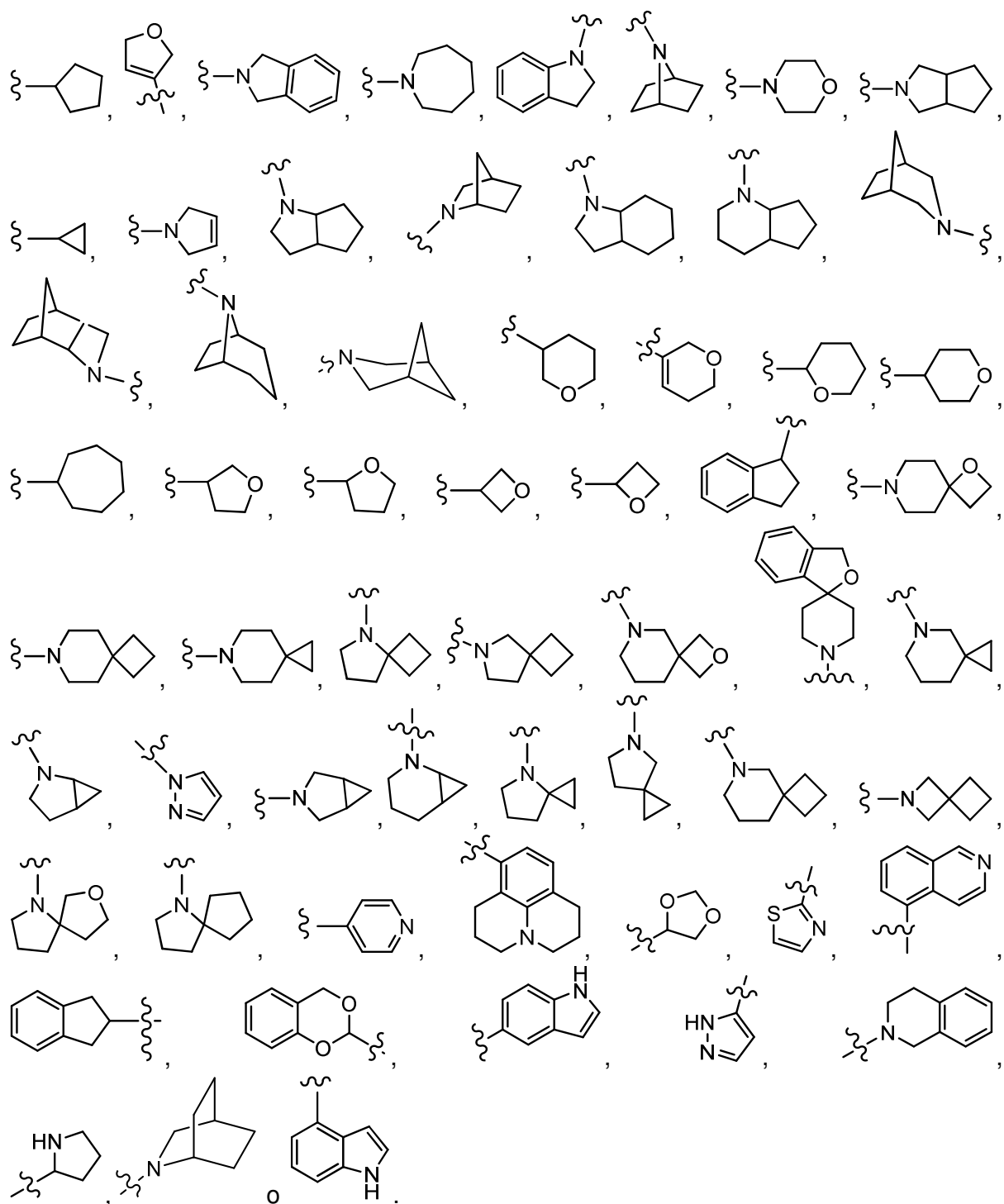
q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00326] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo o naftaleno.

[00327] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno o dihidroindeno.

[00328] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



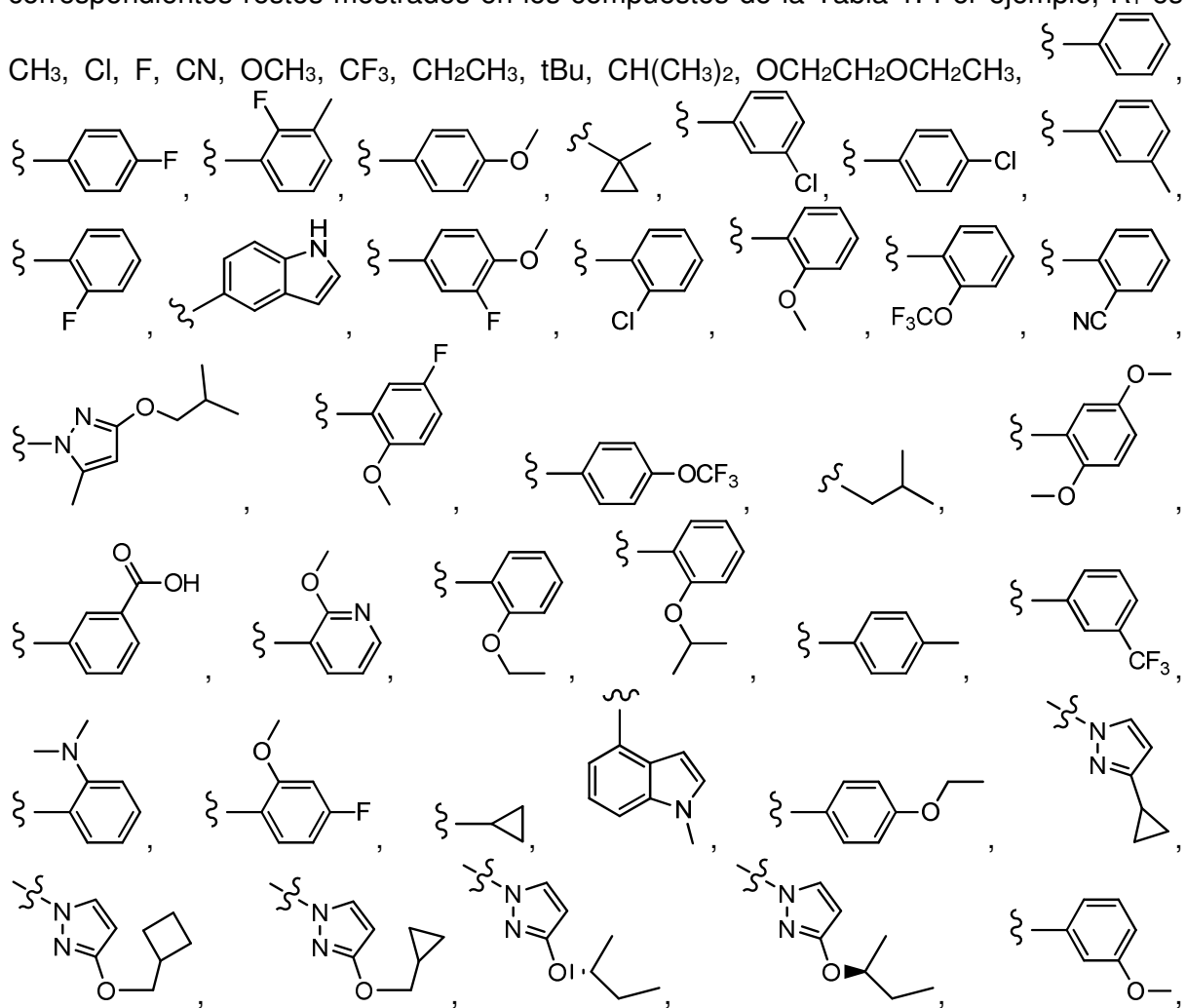


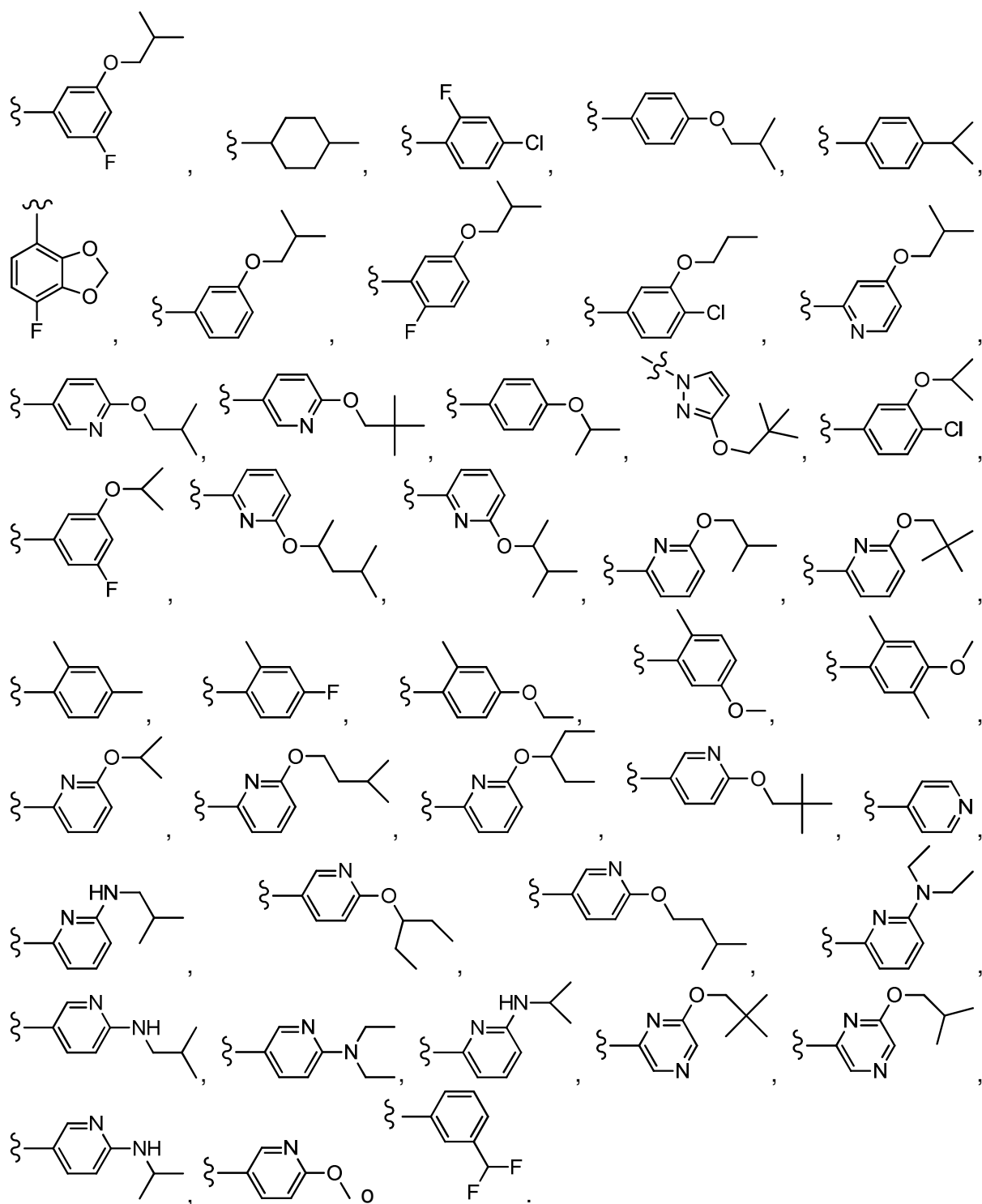
[00329] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En

algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquínilo C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00330] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

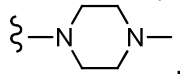
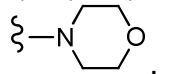
[00331] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

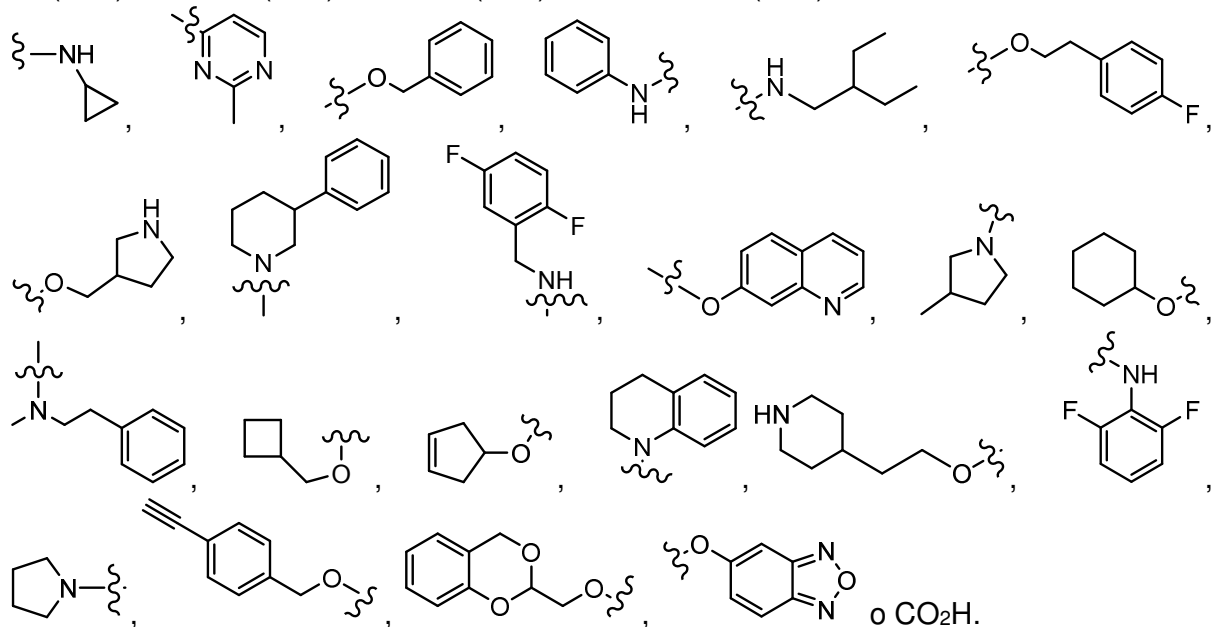




[00332] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un

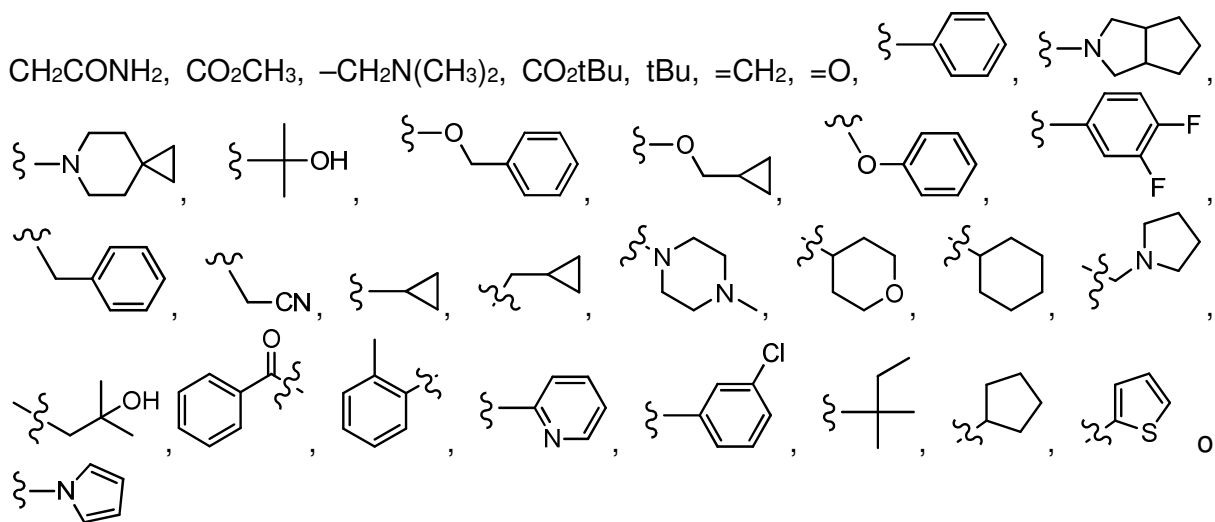
(alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00333] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$, $\zeta-N$ , $\zeta-N$ ,



[00334] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1-C_6 o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00335] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH ,



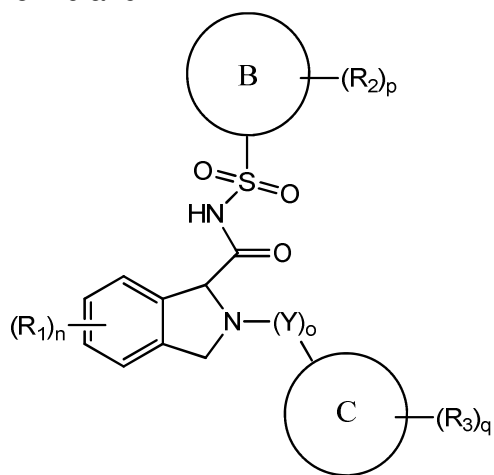
[00336] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00337] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00338] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00339] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Ic-ii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00340] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Id:



Id

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente

para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} o anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , $S(O)NH$ o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

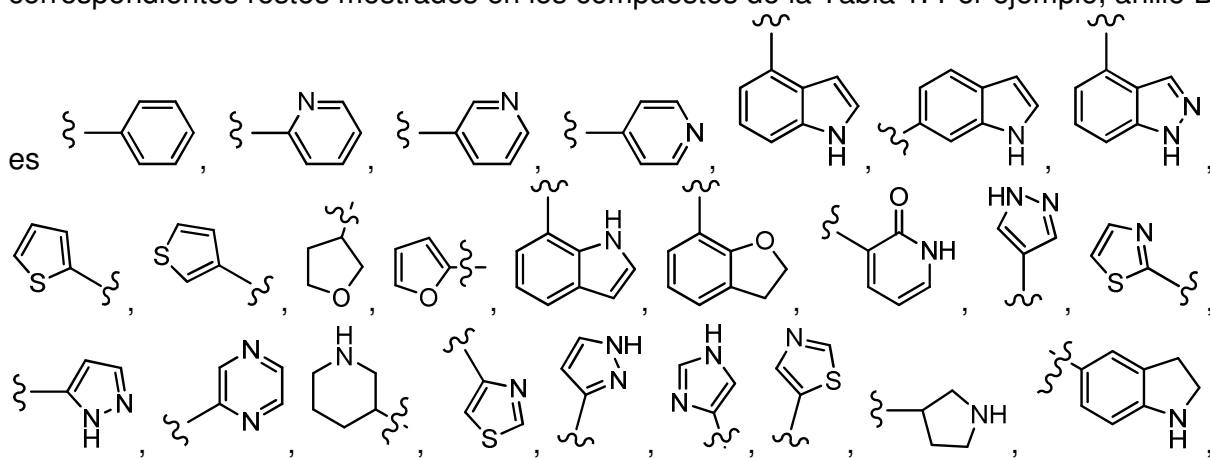
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

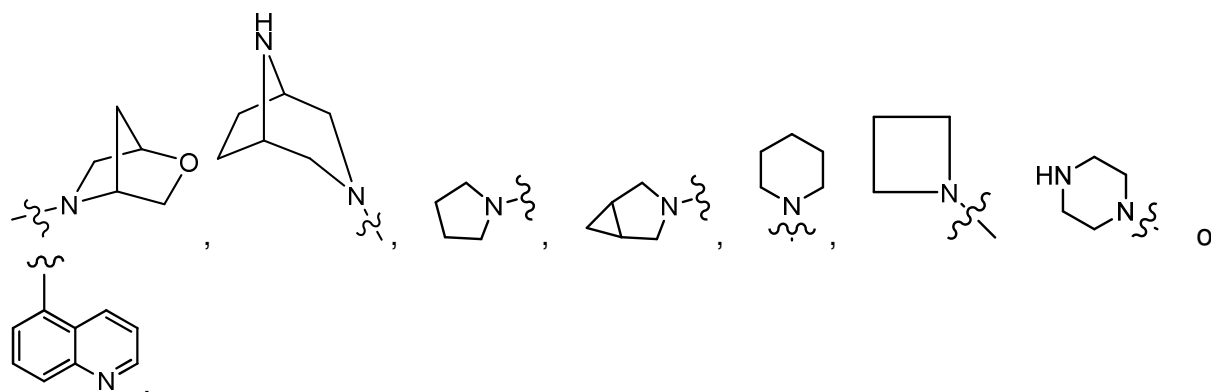
p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

[00341] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo, piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

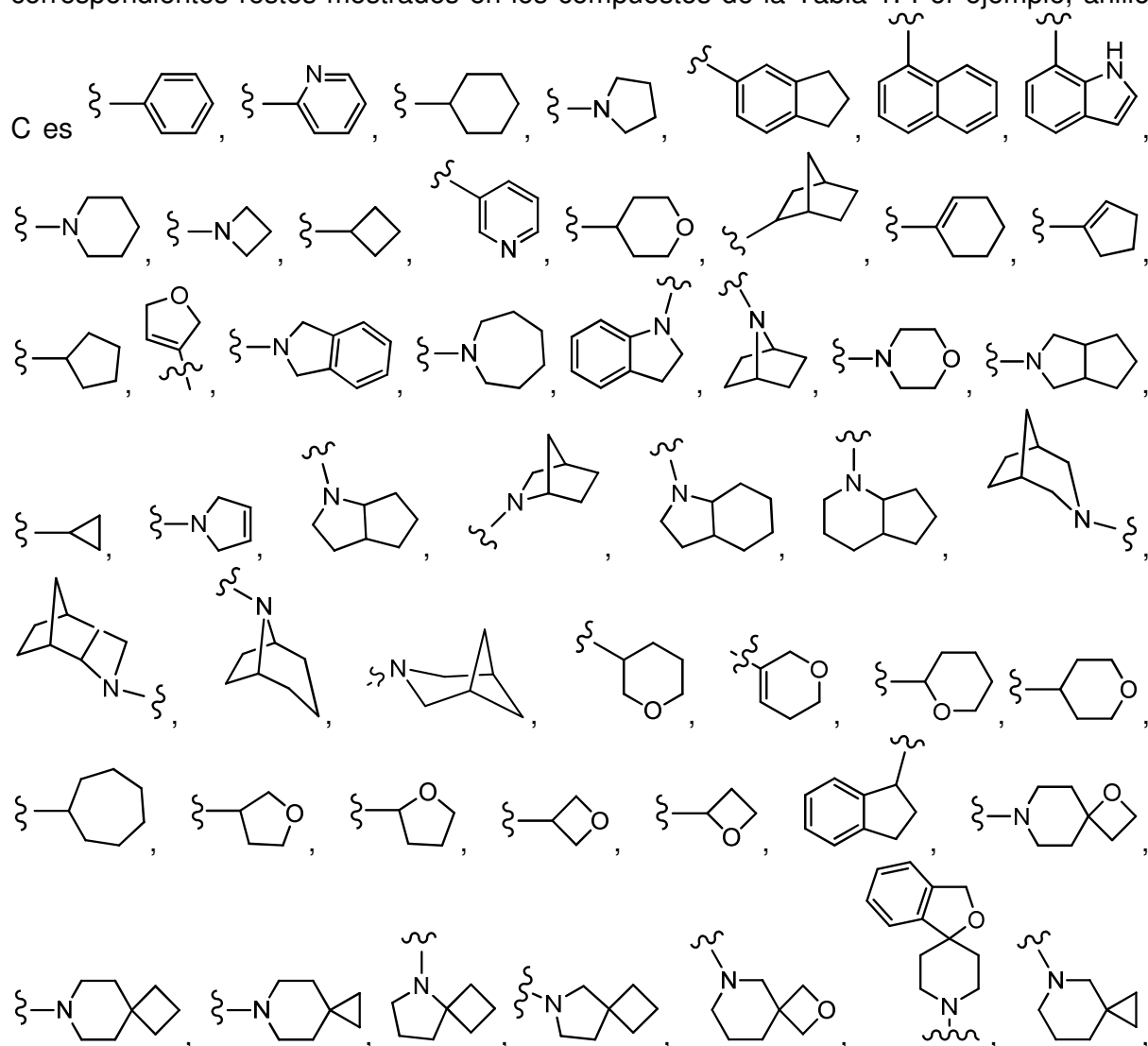
[00342] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B

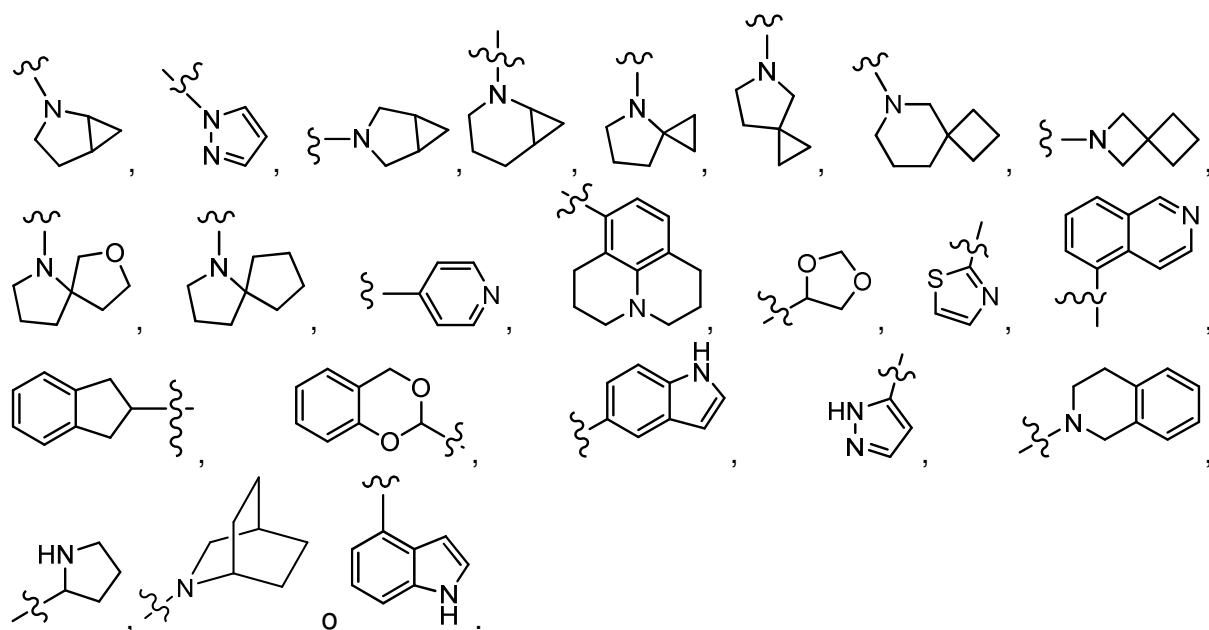




[00343] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno o dihidroindeno.

[00344] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo

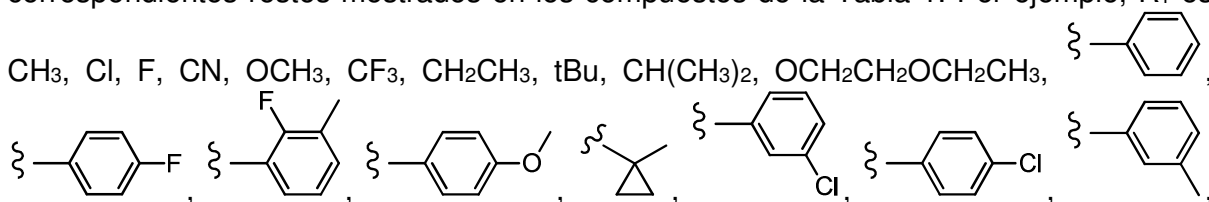


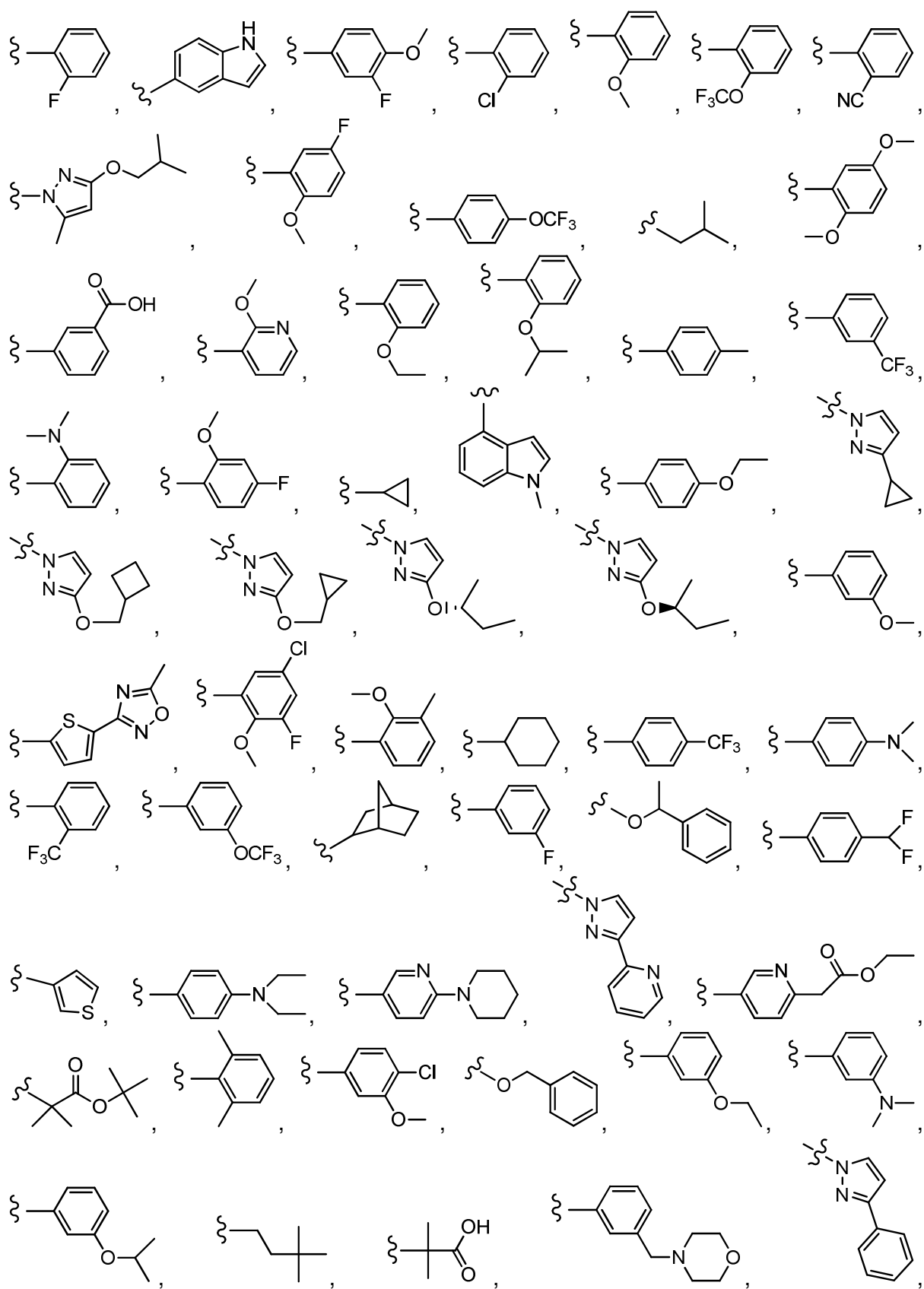


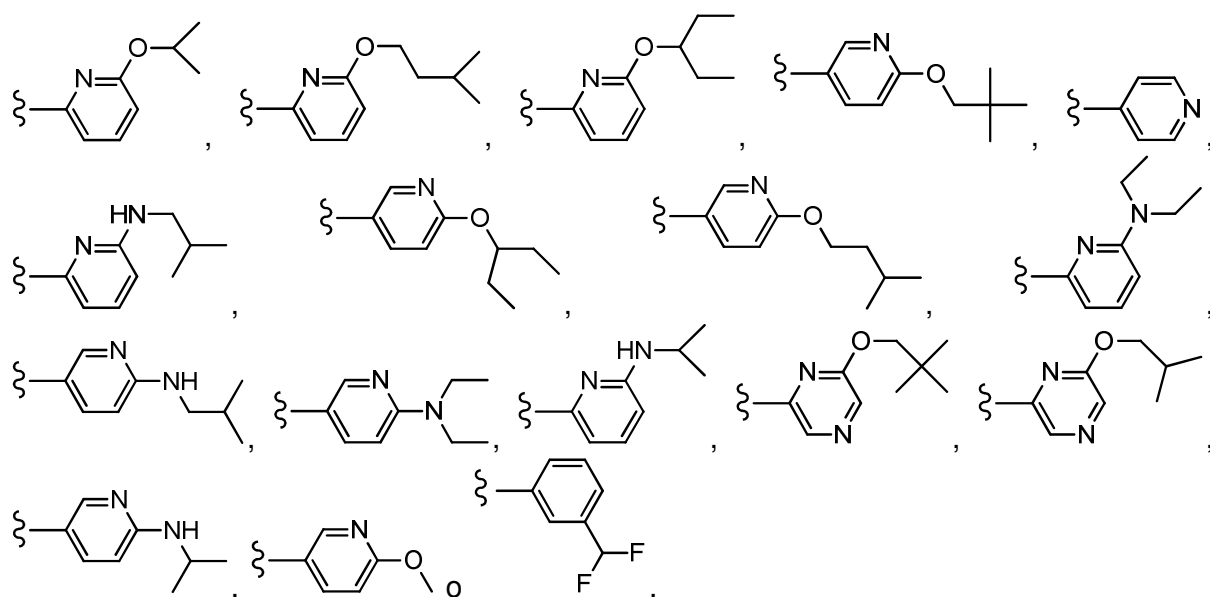
[00345] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquinilo C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00346] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[00347] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es CH₃, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, tBu, CH(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH₂CH₃,

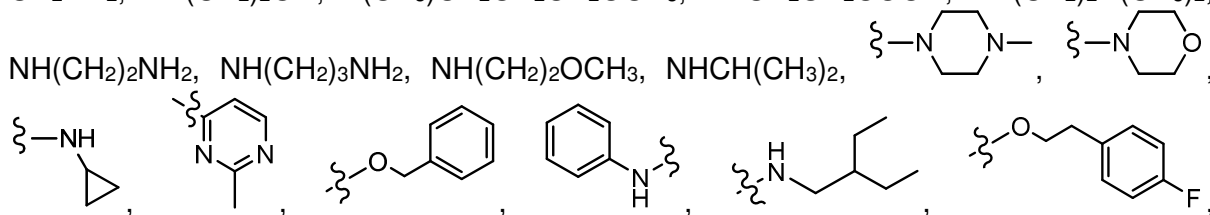


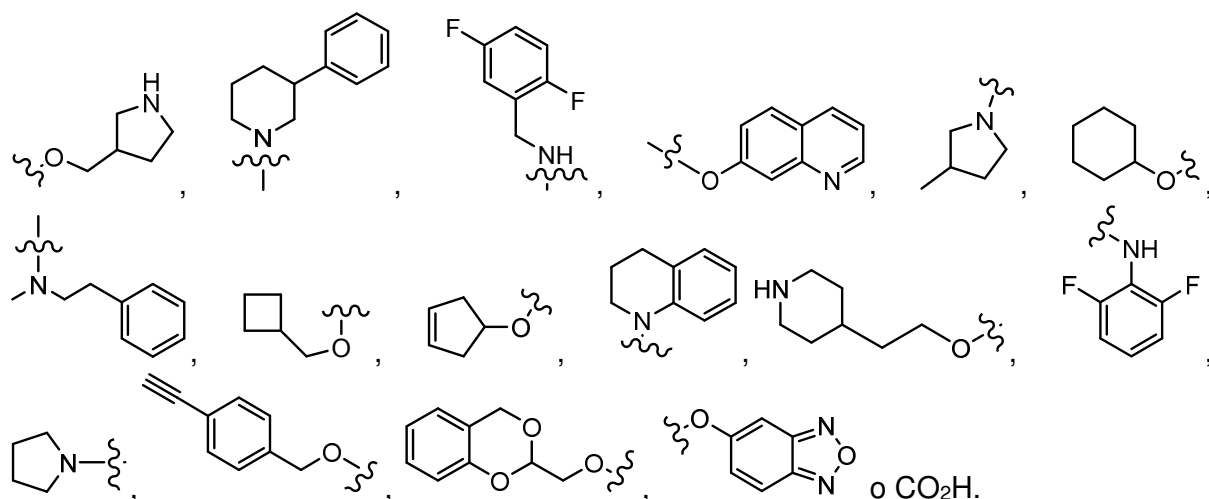




[00348] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR.

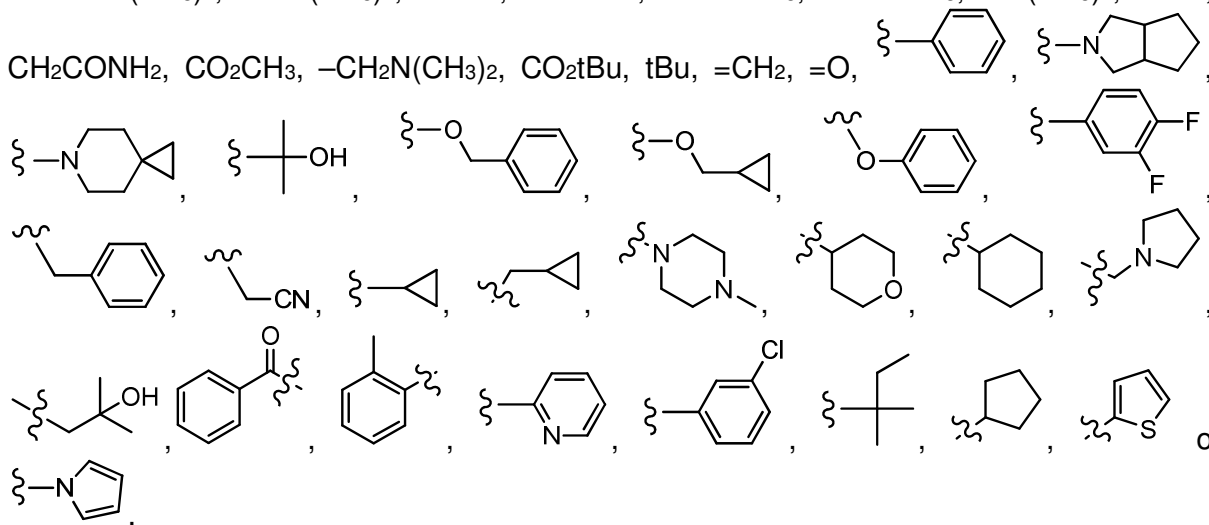
[00349] En algunas formas de realización, R₂ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₂ es Cl, F, OH, CN, N₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), tBuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂tBu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂,





[00350] En algunas formas de realización, R₃ es halo, CN, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00351] En algunas formas de realización, R₃ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₃ es Cl, I, deuterio, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CCH, CH₂CONH₂, CO₂CH₃, –CH₂N(CH₃)₂, CO₂tBu, tBu, =CH₂, =O,



[00352] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

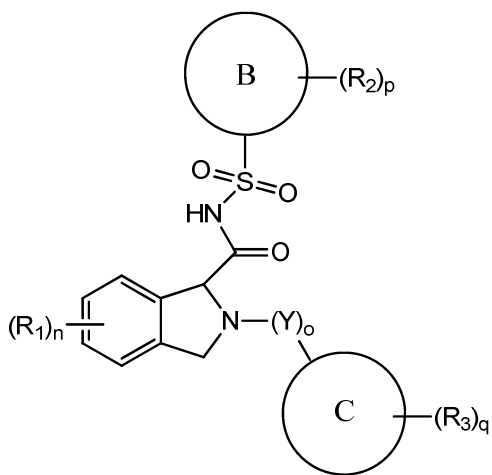
[00353] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00354] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00355] En algunas formas de realización, anillo B es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo. En algunas formas de realización, anillo C es fenilo. En algunas formas de realización, anillo B y anillo C son fenilo. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo y anillo C es fenilo. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, R₂ es amino. En algunas formas de realización, R₂ es OH. En algunas formas de realización, R₂ es OCH₃. En algunas formas de realización, R₃ es CH₃. En algunas formas de realización, R₂ es amino y R₃ es CH₃. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es fenilo e Y es CH₂. En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, anillo C es fenilo e Y es O.

[00356] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Id, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00357] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Id-i:



Id-i

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente para cada aparición:

Anillo B es un anillo heteroarilo C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR;

Anillo C es un anillo arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₄ o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C₃–C₁₀;

Y es CRR, CO, O, S, SO, SO₂, S(O)NH o NR;

R₁ es halo; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

R₂ es halo; OH; NRR; azida; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₃, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₂ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₃ es halo; CN; CO₂R; alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo; alqueno C₁–C₆; alquino C₁–C₆; alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi; o arilo C₆–C₁₀; anillo heteroarilo o heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR; o dos R₃ pueden formar un grupo =CH₂ u =O;

R₄ es H; azida; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; arilo C₆–C₁₀, heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C₃–C₁₀; NRR, NRCOR, CONRR, CN, halo o SO₂R;

R es, de modo independiente, H; OH; CO₂H; CO₂alquilo C₁–C₆; alquilo C₁–C₆; alquenilo C₁–C₆; alquinilo C₁–C₆; arilo C₆–C₁₀; heteroarilo C₃–C₁₀ o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C₃–C₁₀;

n es 0, 1, 2 ó 3;

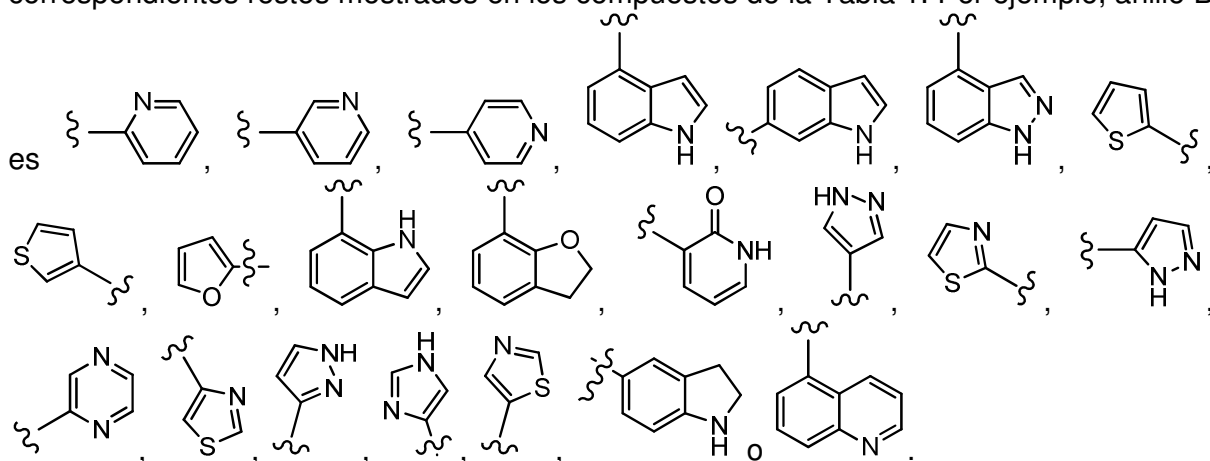
o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

p es 0, 1, 2 ó 3; y

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

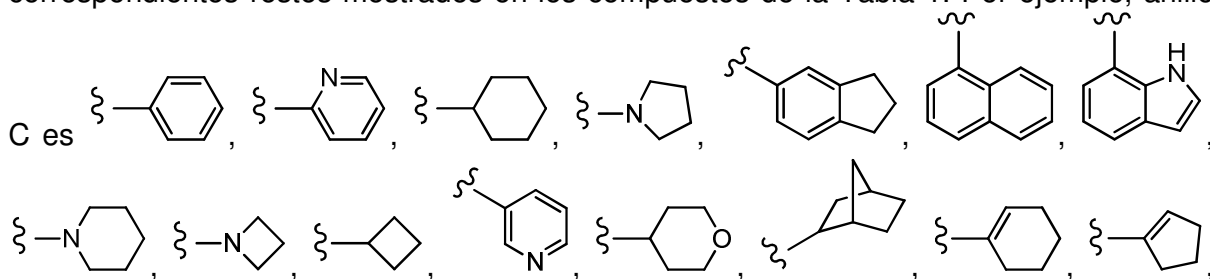
[00358] En algunas formas de realización, anillo B es piridilo, piridin-2(1*H*)-ona, pirazol, indol, aza-indol, tiofeno, dihidrobenzofurano o quinolina.

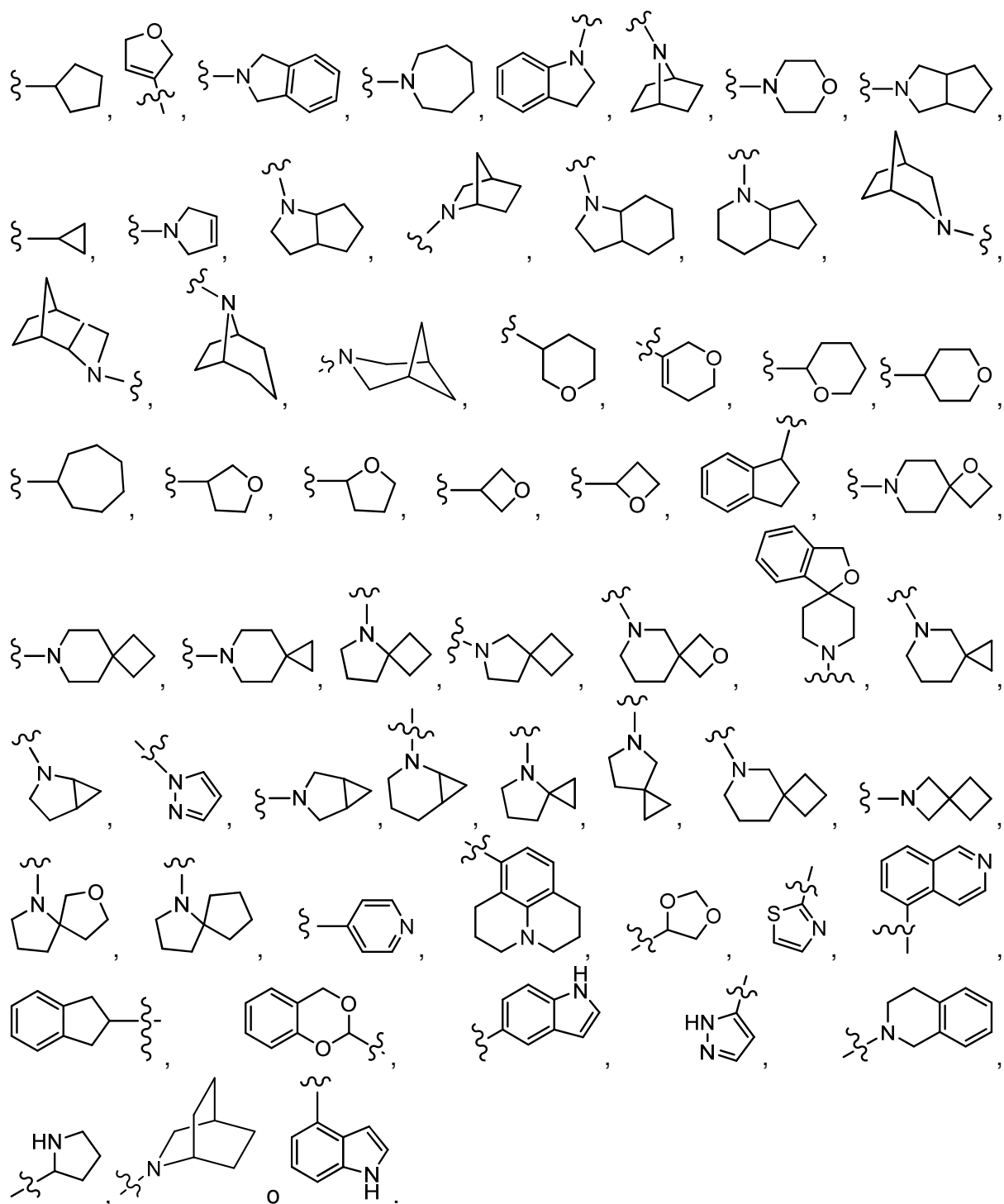
[00359] En algunas formas de realización, anillo B es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo B



[00360] En algunas formas de realización, anillo C es fenilo, indol, cicloalquilo, piridilo, pirrolidina, naftaleno o dihidroindeno.

[00361] En algunas formas de realización, anillo C es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, anillo



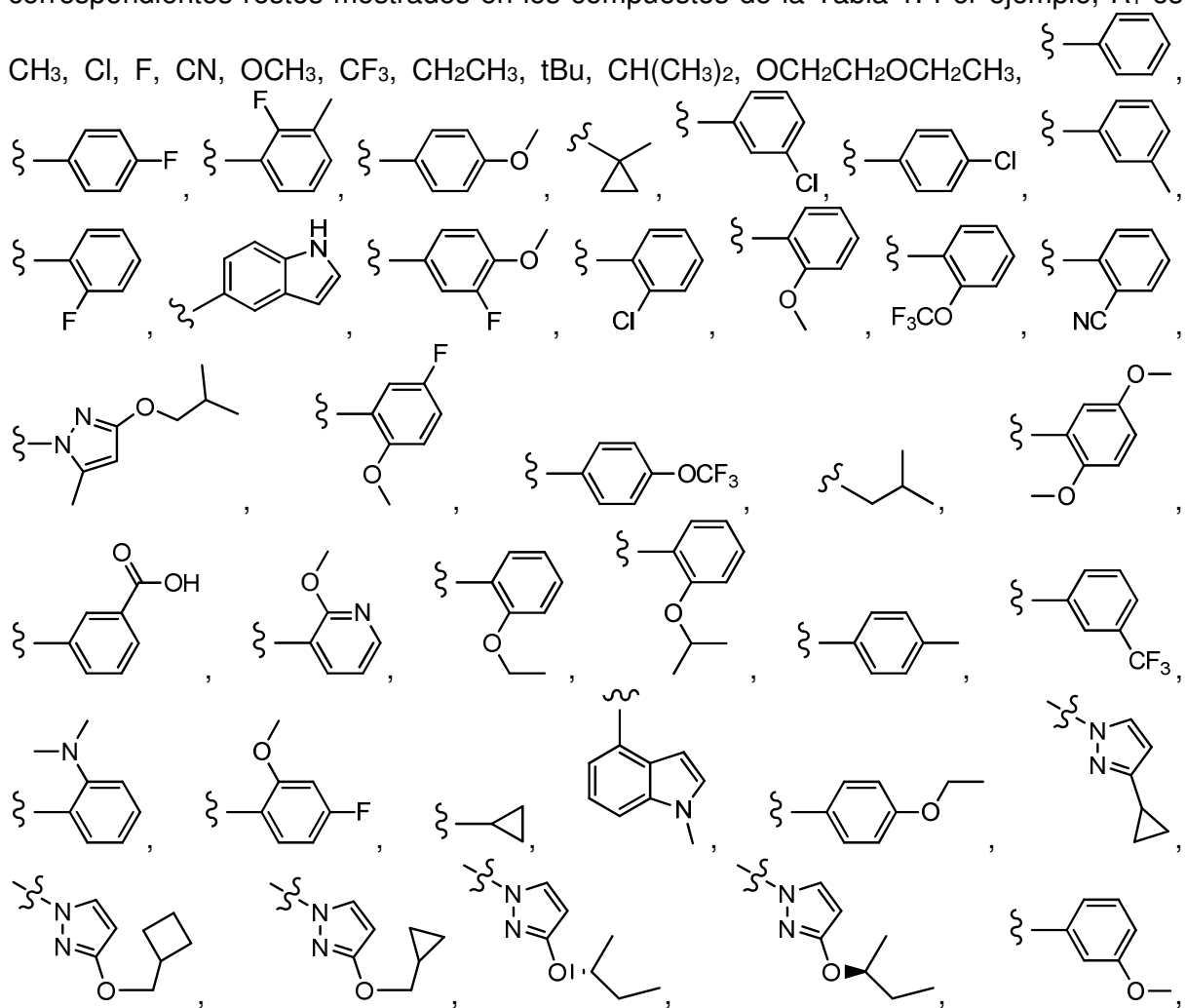


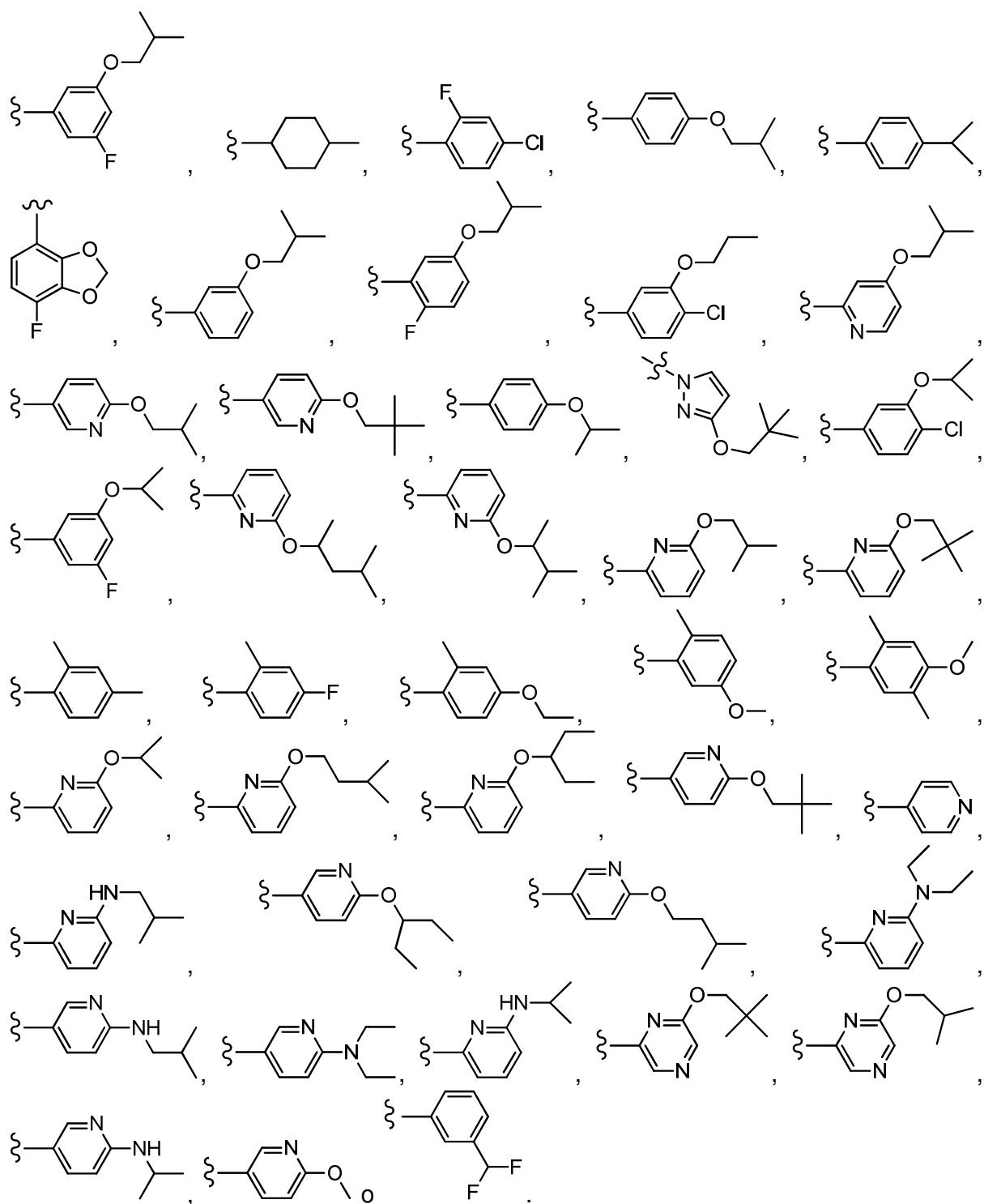
[00362] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En

algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquino C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00363] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

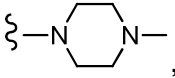
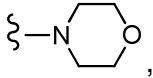
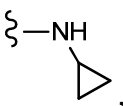
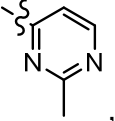
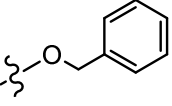
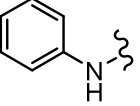
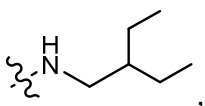
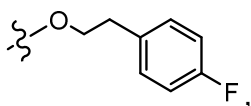
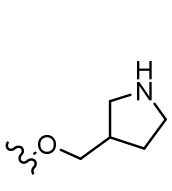
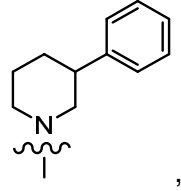
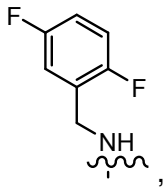
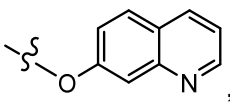
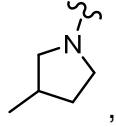
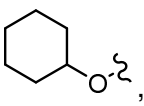
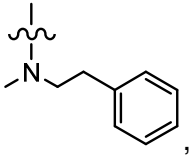
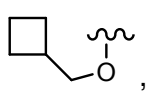
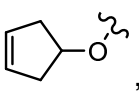
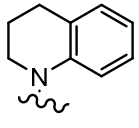
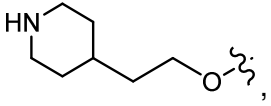
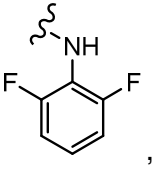
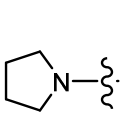
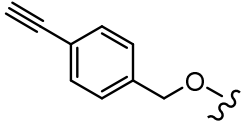
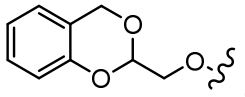
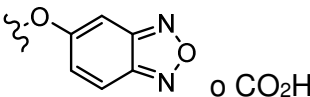
[00364] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es





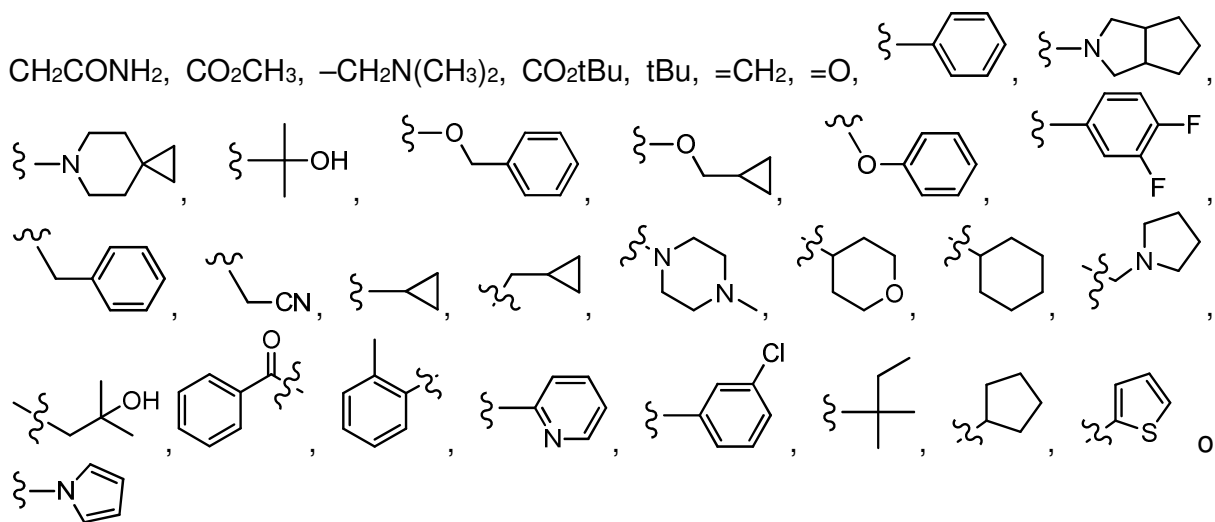
[00365] En algunas formas de realización, R₂ es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C₁–C₆ o fluoroalquilo, alcoxi C₁–C₆ o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C₃–C₁₀, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un

(alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00366] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  o CO_2H .

[00367] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1-C_6 o heteroarilo C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00368] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $CH(CH_3)_2$, CCH,



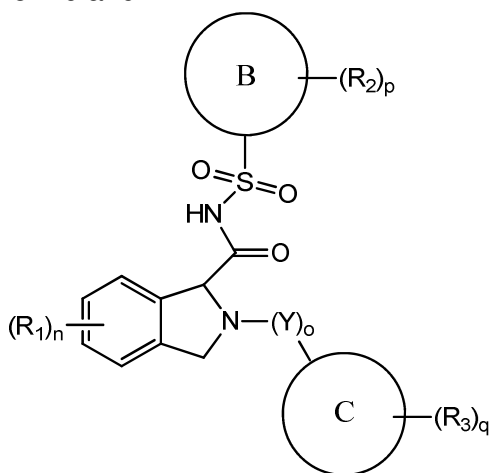
[00369] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00370] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00371] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00372] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Id-i, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00373] En algunas formas de realización, la invención caracteriza un compuesto de la fórmula Id-ii:



Id-ii

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, de modo independiente

para cada aparición:

Anillo B es un anillo arilo C_6-C_{10} ;

Anillo C es un anillo arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{14} o anillo heterocíclico, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, N, O o S o un anillo cicloalquilo C_3-C_{10} ;

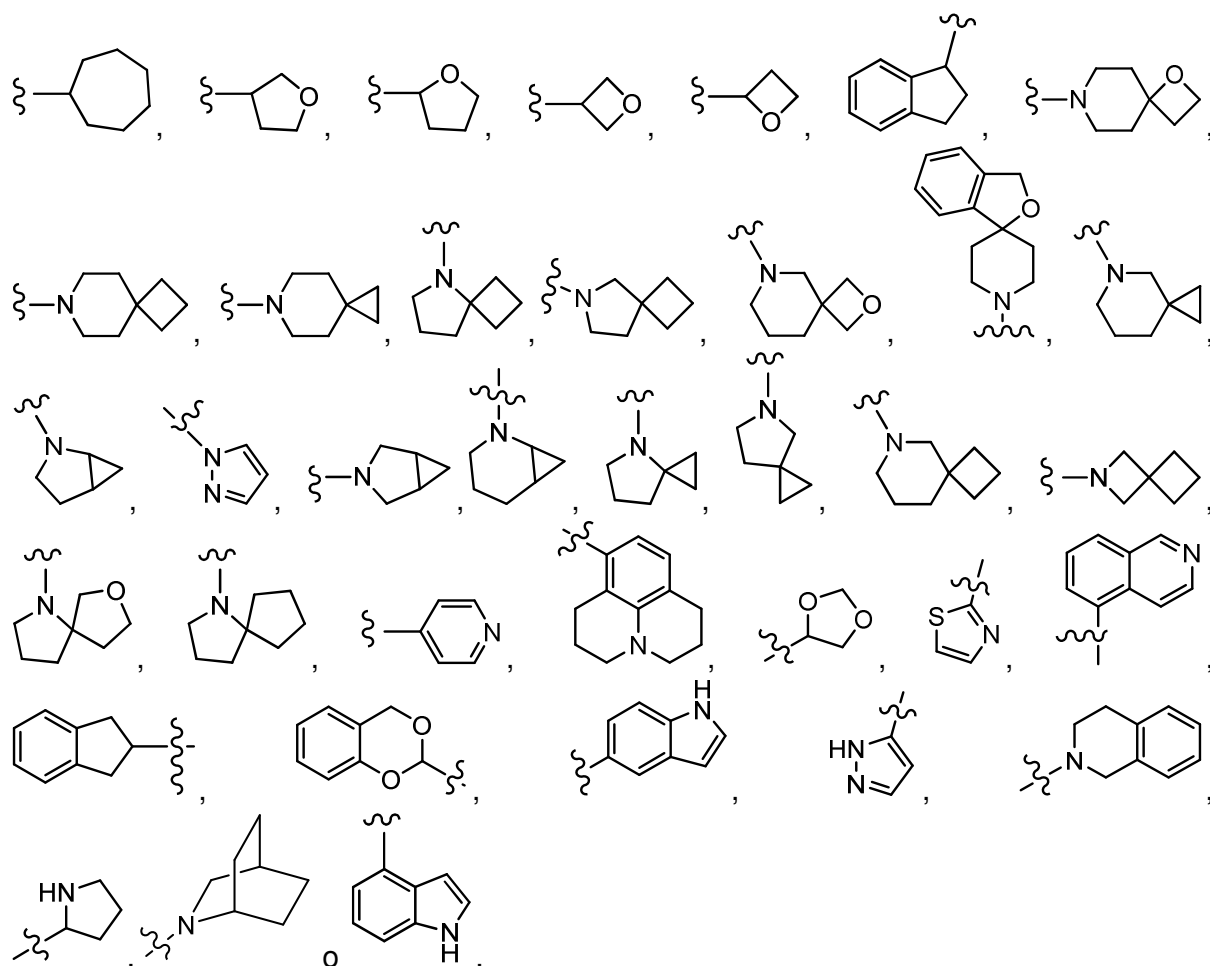
Y es CRR, CO, O, S, SO, SO_2 , S(O)NH o NR;

R_1 es halo; CN; F_5S ; SiR_3 ; OH; NRR; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 es halo; OH; NRR; azida; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{13} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_2 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

R_3 es halo; CN; CO_2R ; alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo; alqueno C_1-C_6 ; alquino C_1-C_6 ; alcoxi C_1-C_6 o fluoroalcoxi; o arilo C_6-C_{10} ; anillo heteroarilo o heterocíclico C_3-C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; cicloalquilo C_3-C_{10} ; o un (alquilen C_1-C_9)- R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o dos R_3 pueden formar un grupo $=CH_2$ u $=O$;

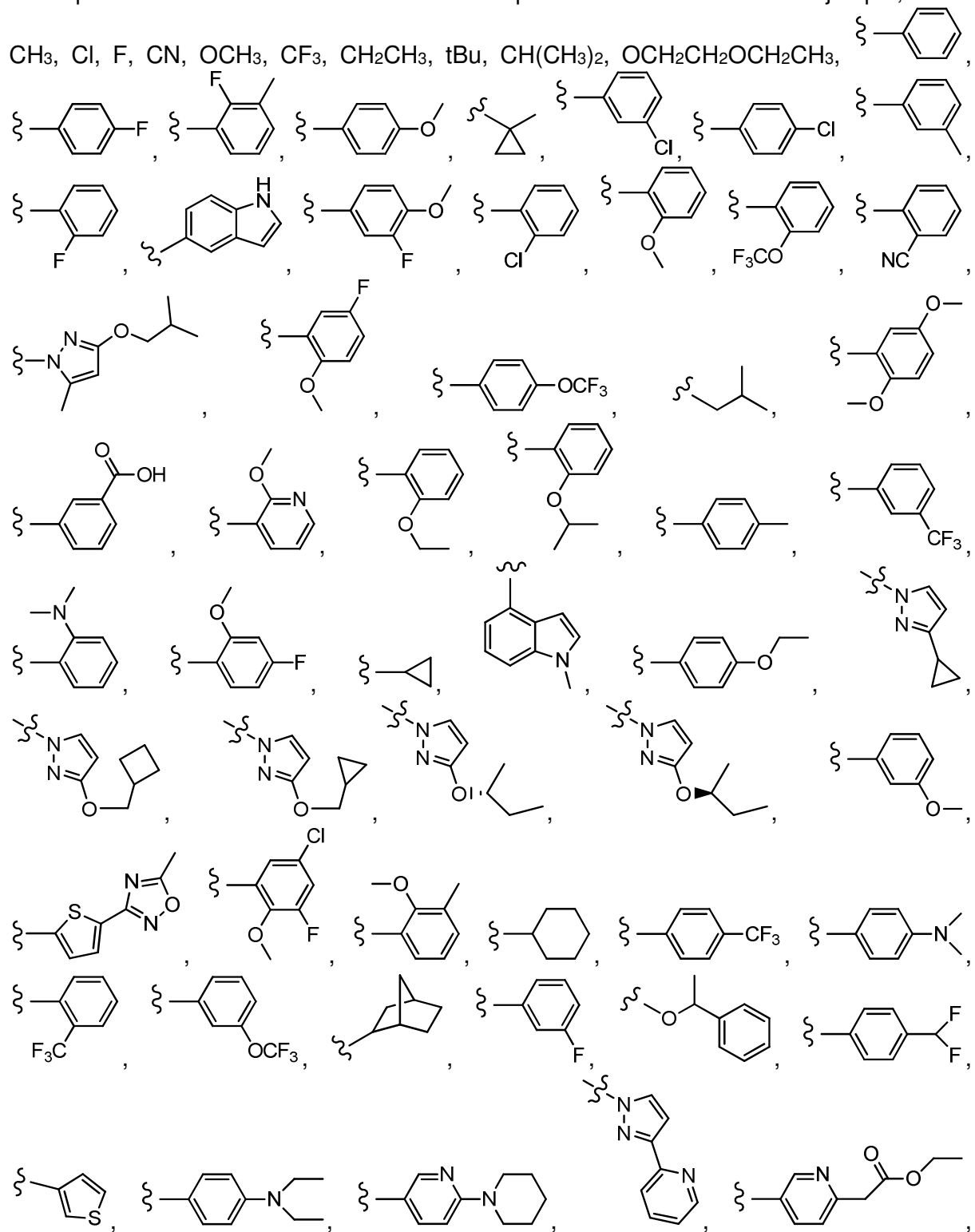
R_4 es H; azida; CF_3 ; CHF_2 ; OR; CCH; CO_2R ; OH; arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de

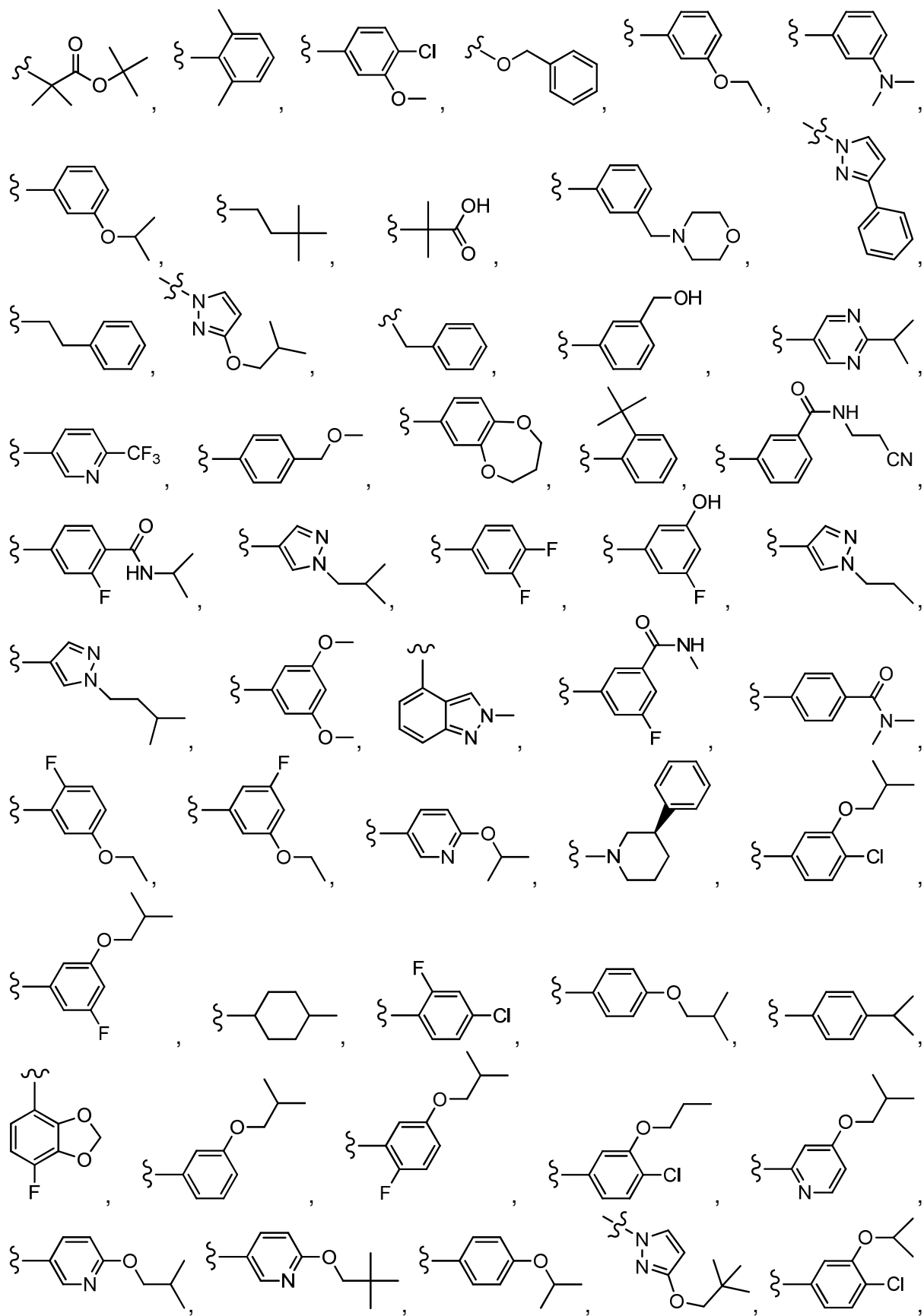


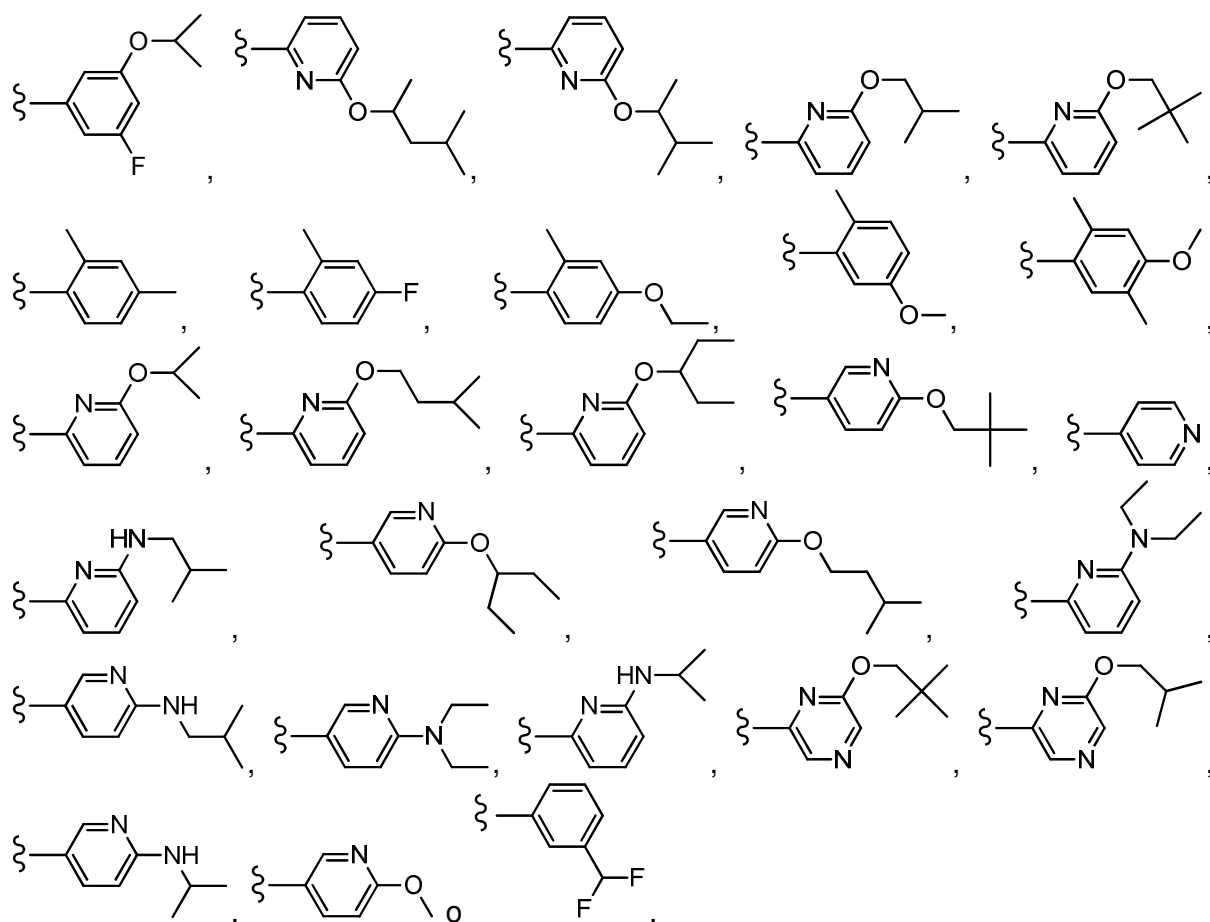
[00377] En algunas formas de realización, Y es O. En algunas formas de realización, Y es CH₂. En algunas formas de realización, Y es CH(alquilo C₁–C₆). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₃). En algunas formas de realización, Y es CH(CH₂CH₃). En algunas formas de realización, Y es NR, tales como NH, N(alquinilo C₁–C₆) o N(alquilo C₁–C₆).

[00378] En algunas formas de realización, R₁ es halo, CN, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₈ o un anillo fenilo, piridilo, pirimidina, indol, aza-indol, pirazol o tiofeno o un (alquilen C₁–C₉)–R₄, en donde hasta cuatro unidades de CH₂ son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO₂ o NR, en donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, fluoroalquilo C₁–C₆, fluoroalcoxi C₁–C₆, OH, CH₂OH, CH₂OCH₃, CN, CO₂H, amino, amido, heteroarilo C₃–C₁₀ y heterocicloalquilo C₃–C₁₀.

[00379] En algunas formas de realización, R₁ es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R₁ es

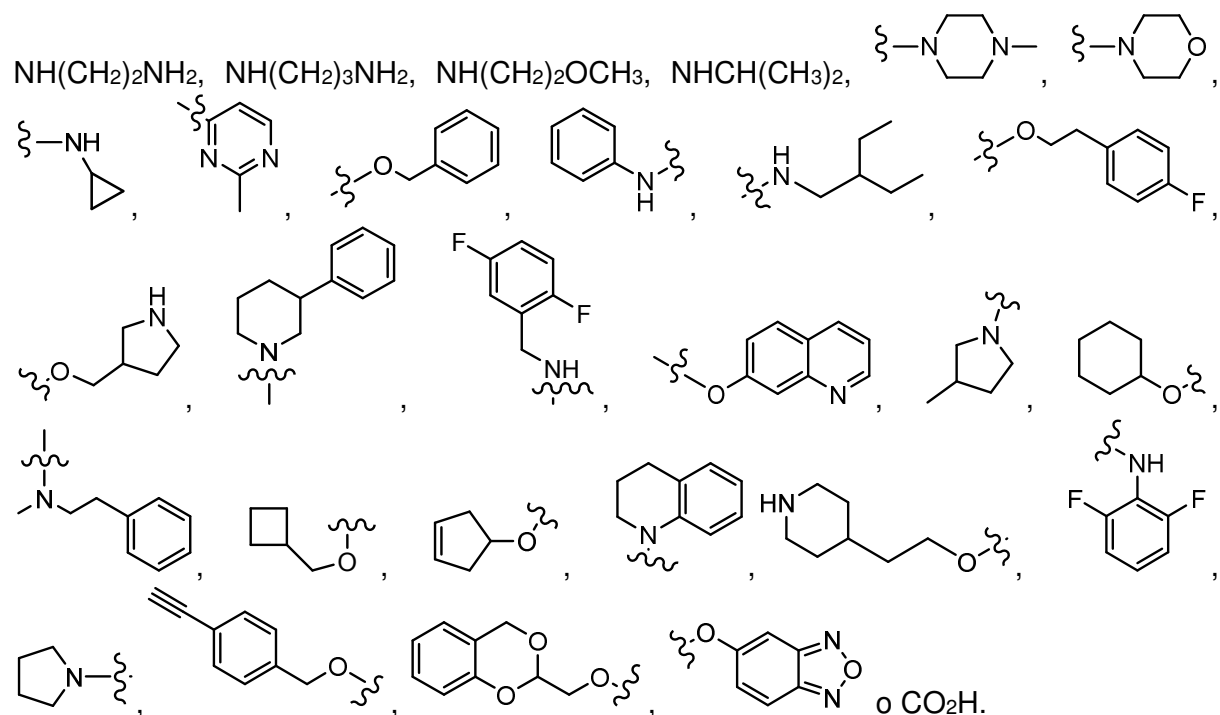






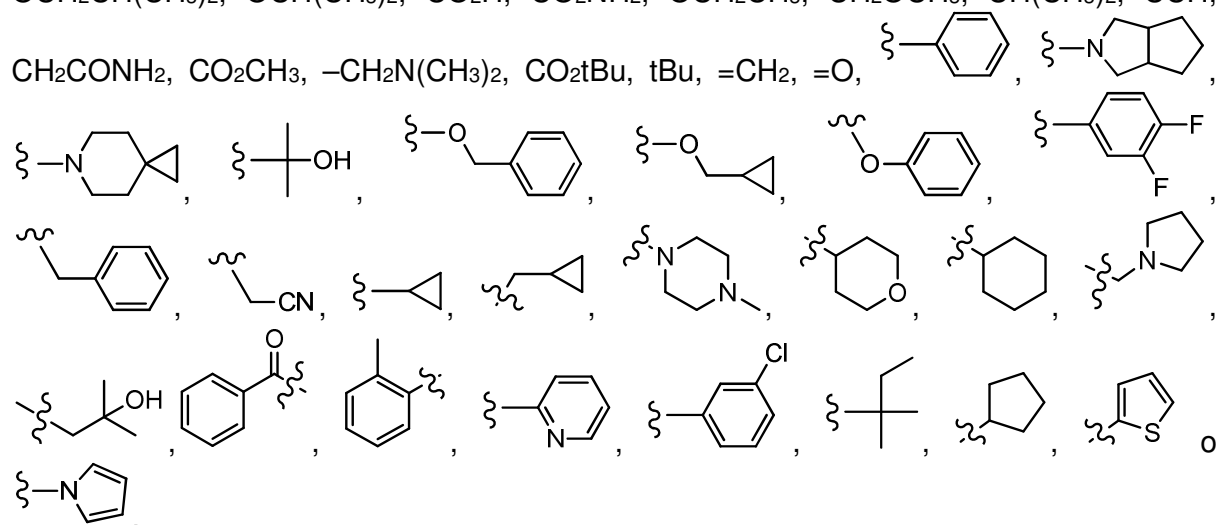
[00380] En algunas formas de realización, R_2 es halo, OH, CN, azida, amino, alquilo C_1 – C_6 o fluoroalquilo, alcoxi C_1 – C_6 o fluoroalcoxi, anillo heterocíclico C_3 – C_{10} , en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR; o un (alquilen C_1 – C_9)– R_4 , en donde hasta cuatro unidades de CH_2 son reemplazadas, de modo independiente, con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

[00381] En algunas formas de realización, R_2 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_2 es Cl, F, OH, CN, N_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $=O$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , CF_3CONH , CH_3CONH , $CH_3CON(CH_3)$, $tBuOCONH$, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3 , $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu , $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$,



[00382] En algunas formas de realización, R_3 es halo, CN, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o fluoroalquilo, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ o heteroarilo $\text{C}_3\text{--C}_{10}$, en donde cualquiera de 1 a 4 átomos de anillo son, de modo independiente, O, S, N o NR.

[00383] En algunas formas de realización, R_3 es un grupo representado por los correspondientes restos mostrados en los compuestos de la Tabla 1. Por ejemplo, R_3 es Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, CO_2H , CO_2NH_2 , OCH_2CH_3 , CH_2OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CCH , CH_2CONH_2 , CO_2CH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2tBu , tBu, $=\text{CH}_2$, $=\text{O}$,



[00384] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00385] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00386] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2.

[00387] En algunas formas de realización, en el compuesto de la fórmula Id-ii, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados con un átomo de deuterio.

[00388] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula I se selecciona de Tabla 1:

Tabla 1.