

MODULADORES DE GPR35 Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

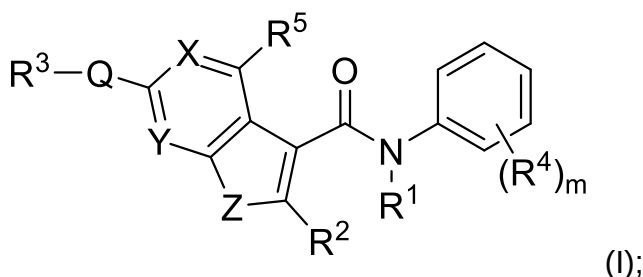
[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con el núm. de serie 63/328.415, presentada el 7 de abril de 2022, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Existe una necesidad en las técnicas medicinales de un tratamiento eficaz de tumores sólidos con agentes terapéuticos de moléculas pequeñas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0003] La presente descripción se refiere, en general, a compuestos de benzofurano, benzotiofeno e indol carboxamida sustituidos, conjugados, compuestos o sales de Fórmula (I) o (II) y composiciones farmacéuticas de estos. En ciertos aspectos, la descripción proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X se selecciona de CR⁶ y N;

Y se selecciona de CR¹² y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸;

Q está ausente o se selecciona de:

-W-, -O-, -O-W-, -WO-, -S-, -S-W-, -WS-, -NR¹⁰-W-, -W-NR¹⁰-, -C(O)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)-, -OC(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno;
halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OH$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo

C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R³ se selecciona de:

carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo
C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

en donde si Q es -W-, entonces R³ se selecciona adicionalmente de halógeno,
-OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂,
-OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂
y -CN; y

en donde R³ no es pirimidina;

cada R⁴ se selecciona independientemente de:

halógeno, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -
N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -S(O)R⁷, -
S(O)₂R⁷, -NO₂ y -CN;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo

C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

R⁵ se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

5 seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

R⁶ se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

10 cada R⁷ se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
15 N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno
C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino
25 C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R⁸ se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
30 independientemente de halógeno, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

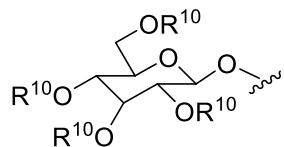
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y



cada R^{10} se selecciona independientemente de:

hidrógeno; y

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

- 5 carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

- 10 alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros;

- 15 R¹² se selecciona de:

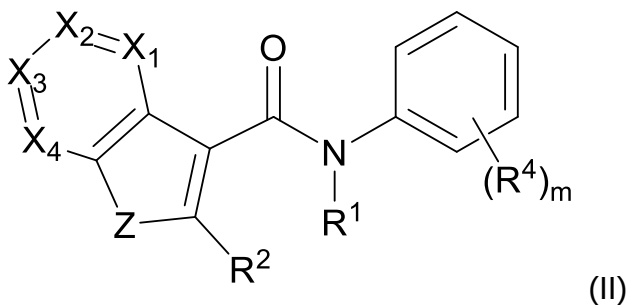
hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

en donde si Z es NH entonces R⁴ no es NH₂, y

- 20 en donde si Z es O o S, R⁴ es -OR³ y R⁵ es H, entonces W-R³ se selecciona adicionalmente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

[0004] En ciertos aspectos, la descripción proporciona un compuesto representado por la Fórmula (II):



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente de C-Q-R³, CR⁶ y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-;

Q está ausente o se selecciona de:

-W-, -O-, -O-W-, -W-O-, -S-, -S-W-, -W-S-, -NR¹⁰- W-, -W-NR¹⁰-, -C(O)-, -
C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰) -, -OC(O)N(R¹⁰)-, -
5 N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
15 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
20 OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo
C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R² se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -
25 N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -
S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
30 N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^3 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

en donde R^3 no es pirimidina;

cada R^4 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está
 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y
 10 heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a
 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo
 15 C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo
 C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^6 se selecciona independientemente de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y

20 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está
 25 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y
 30 heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a
 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^8 se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

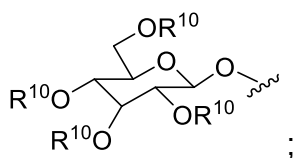
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; y



cada R¹⁰ se selecciona independientemente de:

hidrógeno; y

alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆ y alquinilenilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

[0005] En ciertos aspectos, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas (I) y (II), o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0006] En el presente documento se describen compuestos, conjugados y composiciones

farmacéuticas de benzofurano sustituido, benzotiofeno e indol carboxamida para su uso en el tratamiento del cáncer, como los tumores sólidos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento son moduladores del receptor acoplado a proteínas G 35 (GPR35). En algunas modalidades, los compuestos descritos inhiben el GPR35 expresado en células inmunitarias y promueven la inmunidad antitumoral.

Definiciones

[0007] Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

[0008] Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

[0009] El término “C_{x-y}” o “C_x-C_y” cuando se usa junto con un resto químico, tal como alquilo, alquenilo o alquinilo, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₆” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de 1 a 6 carbonos. El término -alquileo -C_{x-y} se refiere a una cadena de alquileo sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquileo. Por ejemplo, el -alquileo C₁₋₆ puede seleccionarse de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0010] Los términos “alquenilo C_{x-y}” y “alquinilo C_{x-y}” se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud y posible sustitución análogas a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente. El término -alquenileno -C_{x-y} se refiere a una cadena de alquenileno sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquenileno. Por ejemplo, el -alquenileno -C₂₋₆ puede seleccionarse de etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Una cadena de alquenileno puede tener un enlace doble o más de un enlace doble en la cadena de alquenileno. El término -alquinileno -C_{x-y} se refiere a una cadena de alquinileno sustituida o no sustituida con carbonos de x a y en la cadena de alquinileno. Por ejemplo, el -alquinileno C₂₋₆ puede seleccionarse de etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Una

cadena de alquinileno puede tener un enlace triple o más de un enlace triple en la cadena de alquinileno.

[0011] “Alquileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que, preferiblemente, tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple y al grupo radical mediante un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical son, respectivamente, a través de los carbonos terminales. En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (es decir, alquileno C₁-C₅). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (es decir, alquileno C₁-C₄). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (es decir, alquileno C₁-C₃). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a dos átomos de carbono (es decir, alquileno C₁-C₂). En otras modalidades, un alquileno comprende un átomo de carbono (es decir, alquileno C₁). En otras modalidades, un alquileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (es decir, alquileno C₅-C₈). En otras modalidades, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquileno C₂-C₅). En otras modalidades, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (es decir, alquileno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0012] “Alquenileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene, preferiblemente, de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple y al grupo radical mediante un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical son, respectivamente, a través de los carbonos terminales. En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂-C₅). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂-C₄). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a tres átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂-C₃). En otras

modalidades, un alquenileno comprende dos átomos de carbono (es decir, alquenileno C₂). En otras modalidades, un alquenileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (es decir, alquenileno C₅-C₈). En otras modalidades, un alquenileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (es decir, alquenileno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0013] “Alquinileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene preferiblemente de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple y al grupo radical mediante un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical son, respectivamente, a través de los carbonos terminales. En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquinileno C₂-C₅). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (es decir, alquinileno C₂-C₄). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (es decir, alquinileno C₂-C₃). En otras modalidades, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (es decir, alquinileno C₂). En otras modalidades, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (es decir, alquinileno C₅-C₈). En otras modalidades, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (es decir, alquinileno C₃-C₅). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0014] El término “carbociclo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático en el que cada átomo del anillo es carbono. El carbociclo incluye anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 5 a 12 miembros, biciclos espiro y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una modalidad ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Un carbociclo bicíclico incluye cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia. Un carbociclo bicíclico incluye además anillos espiro bicíclicos tales como

espiropentano. Un carbociclo bicíclico incluye cualquier combinación de tamaños de anillos, como sistemas de 3-3 anillos espiro, sistemas de 4-5 anillos fusionados, sistemas de 5-5 anillos fusionados, sistemas de 5-6 anillos fusionados, sistemas de 6-6 anillos fusionados, sistemas de 5-7 anillos fusionados, sistemas de 6-7 anillos fusionados, sistemas de 5-8 anillos fusionados y sistemas de 6-8 anillos fusionados. Los carbociclos ejemplares incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo, naftilo y biciclo[1.1.1]pentanilo.

[0015] El término “arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico aromático. El sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o multicíclicos aromáticos contiene solo hidrógeno y carbono y de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático, es decir, contiene un sistema de electrones π cíclico y deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos arilo incluye, entre otros, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “arilo” o el prefijo “ar” (como en “aralquilo”) se entiende que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0016] El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo saturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El cicloalquilo puede incluir anillos monocíclicos y policíclicos tales como anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 5 a 12 miembros, bicíclo espiro y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. En ciertas modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Algunos ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, espiropentano, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), decalinilo, 7,7 dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que el término “cicloalquilo” incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0017] El término “cicloalquenilo” se refiere a un anillo saturado en el que cada átomo del anillo

es carbono y hay al menos un enlace doble entre dos carbonos del anillo. El cicloalquenilo puede incluir anillos monocíclicos y policíclicos tales como anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. En otras modalidades, un cicloalquenilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquenilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que el término “cicloalquenilo” incluye radicales cicloalquenilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0018] El término “halo” o, alternativamente, “halógeno” o “haluro” significa fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, halo es fluoro, cloro o bromo.

[0019] El término “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, por ejemplo, trifluorometilo, diclorometilo, bromometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-clorometil-2-fluoroetilo y similares. En algunas modalidades, la parte alquilo del radical haloalquilo está opcionalmente además sustituida como se describe en el presente documento.

[0020] El término “heterociclo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más heteroátomos. Los heteroátomos ejemplares incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. Un heterociclo bicíclico incluye cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia. En una modalidad ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, piridilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano, morfolina, piperidina o ciclohexeno. Un heterociclo bicíclico incluye cualquier combinación de tamaños de anillos, como sistemas de 4-5 anillos fusionados, sistemas de 5-5 anillos fusionados, sistemas de 5-6 anillos fusionados, sistemas de 6-6 anillos fusionados, sistemas de 5-7 anillos fusionados, sistemas de 6-7 anillos fusionados, sistemas de 5-8 anillos fusionados y sistemas de 6-8 anillos fusionados. Un heterociclo bicíclico incluye además anillos espiro bicíclicos tales como 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. El término “heterociclo” pretende abarcar “heteroarilo”,

“heterocicloalquilo” y “heterocicloalquenilo”.

[0021] El término “heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático, es decir, contiene un sistema de electrones π cíclico y deslocalizado ($4n+2$) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El o los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-

d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

[0022] El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo saturado con átomos de carbono y al menos un heteroátomo. Los heteroátomos ejemplares incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. El heterocicloalquilo puede incluir anillos monocíclicos y policíclicos tales como anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros, biciclos espiro y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. Los heteroátomos del radical heterocicloalquilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterocicloalquilo, si la valencia lo permite, como cualquier átomo de carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo. Los ejemplos de los radicales de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que el término “heterocicloalquilo” incluye radicales hetero cicloalquilo definidos anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0023] El término “heterocicloalquenilo” se refiere a un anillo insaturado con átomos de carbono y al menos un heteroátomo y existe al menos un enlace doble entre dos carbonos del anillo. El heterocicloalquenilo no incluye anillos de heteroarilo. Los heteroátomos ejemplares incluyen átomos de N, O, Si, P, B y S. El heterocicloalquenilo puede incluir anillos monocíclicos y policíclicos tales como anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. En otras modalidades, un heterocicloalquenilo comprende de cinco a siete átomos en el anillo. El heterocicloalquenilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Algunos ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, pirrolina (dihidropirrol), pirazolina (dihidropirazol), imidazolina (dihidroimidazol), triazolina (dihidrotiazol), dihidrofurano, dihidrotiofeno, oxazolina (dihidrooxazol), isoxazolina (dihidroisoxazol), tiazolina (dihidrotiazol), isotiazolina (dihidroisotiazol), oxadiazolina (dihidrooxadiazol), tiadiazolina (dihidrotiadiazol),

dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, pirano, dihidropirano, tiopirano, dihidrotiopirano, dioxina, dihidrodioxina, oxazina, dihidrooxazina, tiazina y dihidrotiazina. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que el término “heterocicloalquenilo” incluye radicales heterocicloalquenilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, como los sustituyentes descritos en el presente documento.

[0024] El término “sustituido” se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos sustituibles, por ejemplo, un NH o NH₂ de un compuesto. Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que no sufra una transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. En ciertas modalidades, sustituido se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono, tal como sustituir los dos átomos de hidrógeno en un solo carbono con un grupo oxo, imino o tioxo. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término “sustituido” incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más, e iguales o diferentes, para los compuestos orgánicos apropiados.

[0025] En algunas modalidades, los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo: halógeno, hidroxilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO₂), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazino (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2); y alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo,

halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO₂), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2); en donde cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde cada R^a, si la valencia lo permite, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO₂), imino (=NH), oximo (=N-OH), hidrazina (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2); y en donde que cada R^b se selecciona independientemente de un enlace directo o una cadena de alquileo, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada, y cada R^c es una cadena de alquileo, alquenileno o alquinileno lineal o ramificada.

[0026] Los enlaces dobles a los átomos de oxígeno, como los grupos oxo, se representan en el presente documento como “=O” y “(O)”. Los enlaces dobles a los átomos de nitrógeno se representan como “=NR” y “(NR)”. Los enlaces dobles a los átomos de azufre se representan como “=S” y “(S)”.

[0027] Las frases “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral”, como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluyen, entre otros, la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

[0028] La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas

o complicaciones, con una relación riesgo/beneficio correspondiente razonable.

[0029] La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” o “portador farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

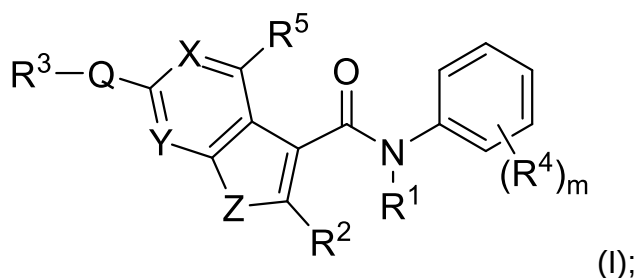
[0030] El término “sal” o “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica. Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc,

cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas modalidades, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Compuestos

[0031] A continuación, se analizan los compuestos y sales de estos que pueden utilizarse en los métodos de la descripción. En ciertas modalidades, los compuestos y sales se describen en las Fórmulas (I)

[0032] En un aspecto, en el presente documento se describe un compuesto representado por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X se selecciona de CR⁶ y N;

Y se selecciona de CR¹² y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-;

Q está ausente o se selecciona de:

- W-, -O-, -O W-, - WO-, -S-, -S W-, - WS-, -NR¹⁰- W-, - W-NR¹⁰-, C(O)-, - C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, - N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R² se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -

$N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

- 5 R^3 se selecciona de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada R^4 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

10

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CN$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

- 15 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

- 20 cada R^{10} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

W se selecciona de alquileno C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} y alquinileno C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

- 25 R^{12} se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CN$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

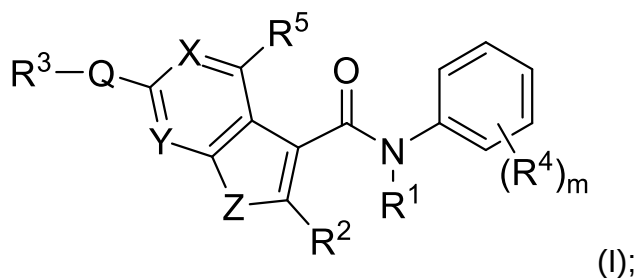
en donde si Z es NH entonces R^4 no es NH_2 , y

en donde si Z es O o S, R^4 es $-OR^3$ y R^5 es H, entonces W- R^3 se selecciona adicionalmente de

- 30 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} .

[0033] En un aspecto, en el presente documento se describe un compuesto representado por

la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X se selecciona de CR⁶ y N;

5 Y se selecciona de CR¹² y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-;

Q está ausente o se selecciona de:

10 - W-, -O-, -O W-, - WO-, -S-, -S W-, - WS-, -NR¹⁰- W-, - W-NR¹⁰-, C(O)-, -
C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, -
N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de:

hidrógeno;

15 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
20 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

25 carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo

C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R² se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -
 5 N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -
 S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
 10 N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
 N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
 heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, -OH, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
 N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
 OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
 C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo
 20 C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R³ se selecciona de:

carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
 25 N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
 OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
 C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo
 C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

en donde si Q es -W-, entonces R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰,

30 -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
 N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN;

cada R^4 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

5 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

10 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^5 se selecciona de:

20 hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

R^6 se selecciona de:

25 hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

30 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

$N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

5 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^8 se selecciona de:

hidrógeno;

15 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

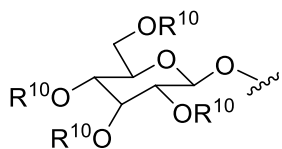
20 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

30 halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃ y alquino C₂₋₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN;

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; y



cada R¹⁰ se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros;

R¹² se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

5 en donde si Z es NH entonces R⁴ no es NH₂, y

en donde si Z es O o S, R⁴ es -OR³ y R⁵ es H, entonces W-R³ se selecciona adicionalmente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

[0034] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), X se selecciona de CR⁶ y N. En algunas modalidades, X se selecciona de CR⁶. En algunas modalidades, X se selecciona de N. En algunas modalidades, X es CR⁶.

[0035] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), Y se selecciona de CR¹² y N. En algunas modalidades, Y se selecciona de CR¹². En algunas modalidades, Y se selecciona de N. En algunas modalidades, Y es CR¹².

[0036] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-. En algunas modalidades, Z se selecciona de -O- y -S-. En algunas modalidades, Z es -O-.

[0037] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), Q está ausente o se selecciona de -W-, -O-, -OW-, -WO-, -S-, -SW-, -WS-, -NR¹⁰W-, -WNR¹⁰-, C(O)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-; En algunas modalidades, Q está ausente o se selecciona de -W-, -O-, -OW- y -WO-. En algunas modalidades, Q está ausente o es -O-. En algunas modalidades, Q está ausente.

En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas modalidades, m se selecciona de 1 y 2. En algunas modalidades, m es 1.

[0038] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

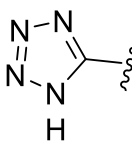
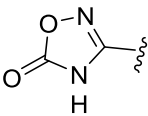
y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₃₋₆, y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

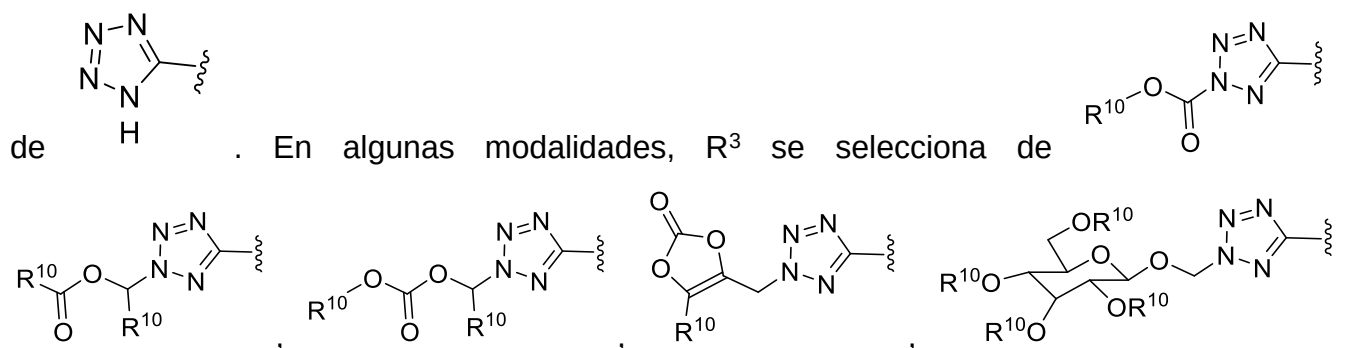
En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y

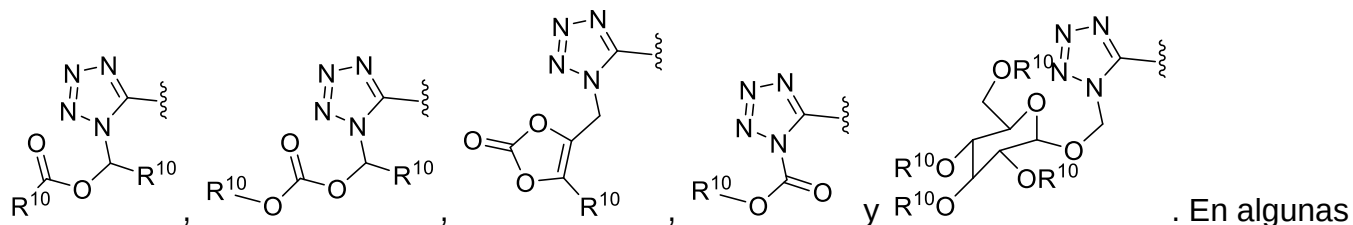
- alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₃₋₆, y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
- 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R² se selecciona de: hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de
- 10 halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₆, y heterociclo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades, R² se selecciona de: hidrógeno; halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo
- 15 -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃.
- 20 **[0039]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R³ es carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
- 25 C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y en donde si Q es -W-, entonces R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN. En algunas modalidades, R³ es un carbociclo C₃₋₆ opcionalmente
- 30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$,
 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6}
 y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades,
 R^3 es un carbociclo C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 5 independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-$
 $N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$,
 $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en
 donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente
 sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido
 10 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$,
 $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.
 En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R^3 es un heterociclo de 3 a
 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-$
 15 $N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$,
 $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en
 donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente
 sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^3 es un heterociclo de 5 a 6 miembros
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 20 halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$,
 $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$,
 $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el
 alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas
 modalidades, R^3 es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más
 25 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-$
 $C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$,
 $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo
 C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están
 opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^3 es un heterociclo de
 30 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-$

N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, =O, =S, =NH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de isoxazol, oxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, tetrazol y tiazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros y se selecciona de tetrazol y oxadiazol. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de isotiazol-3-ol, isoxazol-3-ol, ácido escuárico, tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tionea, 2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionea, 2-óxido de 3H-1,2,3,5-oxatiadiazol, 3-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol o 1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3-hidroxiquinolin-2-ona y ácido tetrámico, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un

heterociclo de 5 miembros seleccionado de  y  opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros seleccionado





modalidades, Q es -O- y R^3 es tetrazol.

- [0040]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), Q es -W-; R^3 se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, -CN; y -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; R^3 se selecciona adicionalmente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; y R^3 se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es alquileo C₁ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; y R^3 se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es -C(=O)-.

[0041] En algunas modalidades, R^3 no es fenilo. En algunas modalidades, R^3 no es pirimidina. En algunas modalidades, R^3 no es piridina. En algunas modalidades, R^3 no es.

- [0042]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R^4 se selecciona de halógeno, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -NO₂ y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -

$C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están

5 opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^4 se selecciona de: halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$ y $-CN$; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y

10 carbociclo C_{3-6} , y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente de $-OR^7$, $-SR^7$ y $-N(R^7)_2$. En algunas modalidades, m es 1 y R^4 es $-OR^7$.

15 En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$,

20 $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo

25 C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están

30 opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de: halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$ y $-CN$; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C_{3-6} , y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente de $-OR^7$, $-SR^7$ y $-N(R^7)_2$. En algunas modalidades, m es 1 y R^4 es $-OR^7$.

C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquénilo C₂₋₆ y el alquínilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, cada R⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquénilo C₂₋₆ y el alquínilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, cada R⁷ se selecciona de: alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ y alquínilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquénilo C₂₋₆ y el alquínilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, cada R⁷ se selecciona de: alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{CN}$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$. En algunas modalidades, R^7 se selecciona de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$.

[0043] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$. En algunas modalidades, R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno.

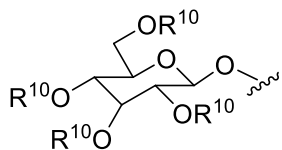
[0044] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de hidrógeno y halógeno.

[0045] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), Z es $-\text{NR}^8$. En algunas modalidades, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de hidrógeno. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -

$C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^8 es un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno.

[0046] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), cada R^9 se selecciona de halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

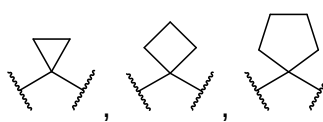


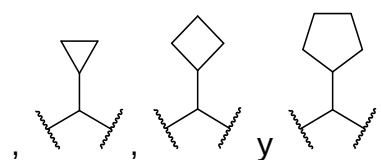
. En algunas modalidades, cada R^9 se selecciona de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$; y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

[0047] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), cada hidrógeno R^{10} ; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo

C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₃₋₁₀, y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, cada R¹⁰ es hidrógeno.

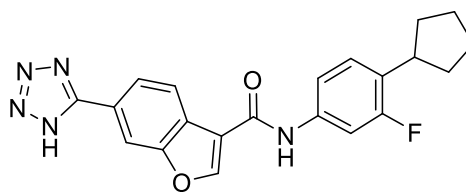
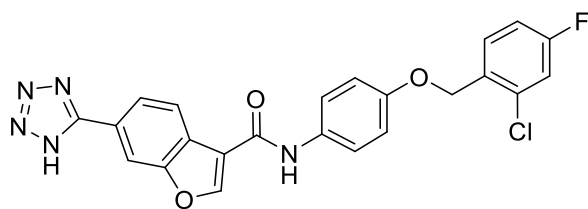
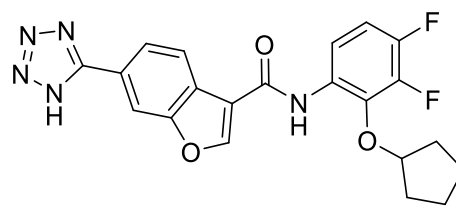
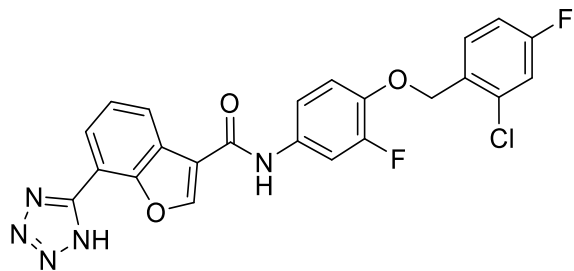
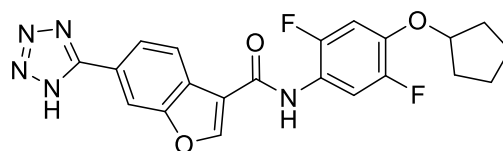
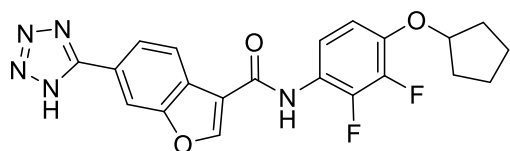
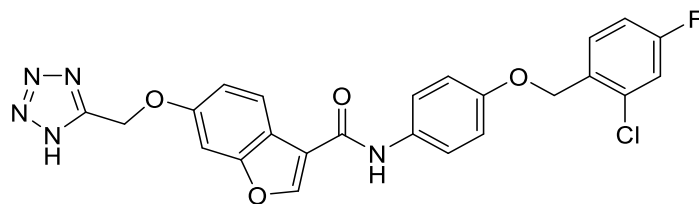
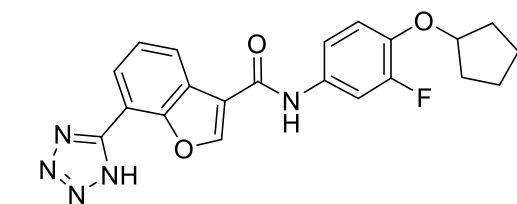
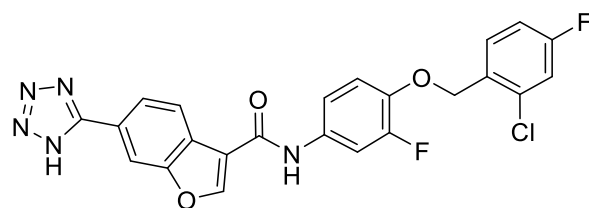
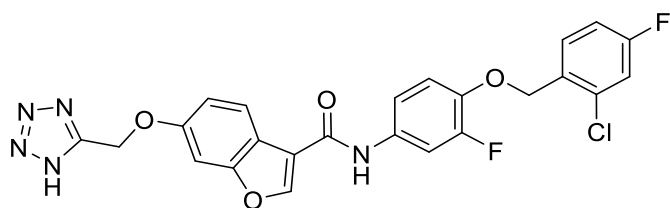
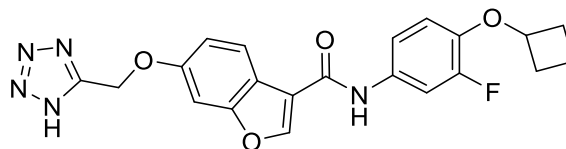
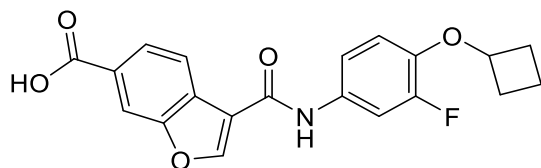
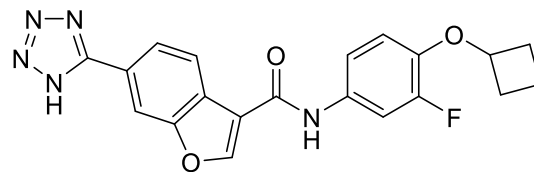
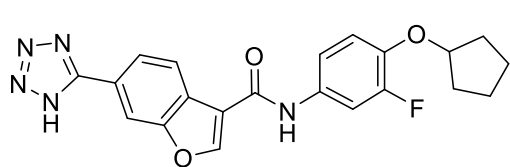
[0048] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), W es alquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, W es alquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆. En algunas modalidades,

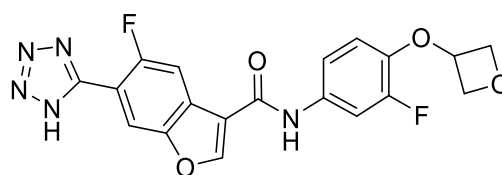
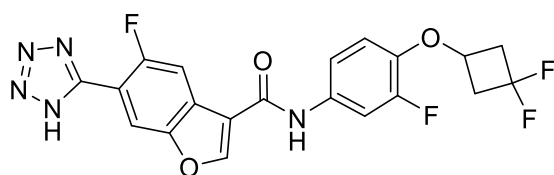
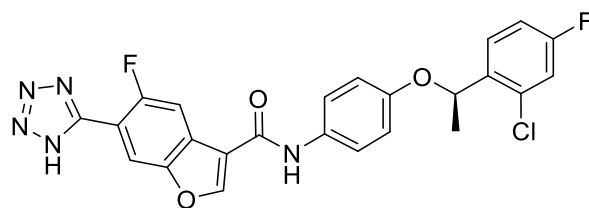
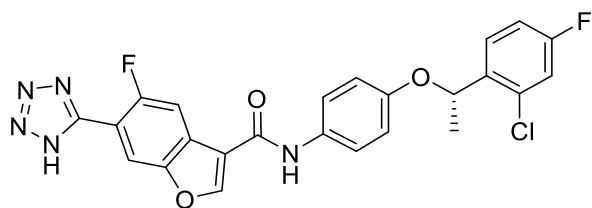
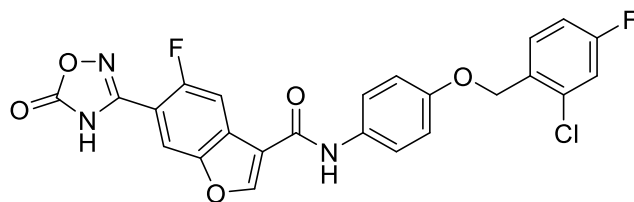
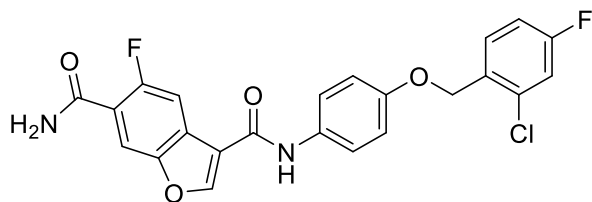
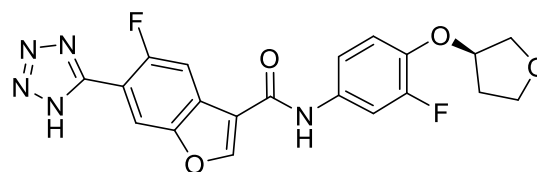
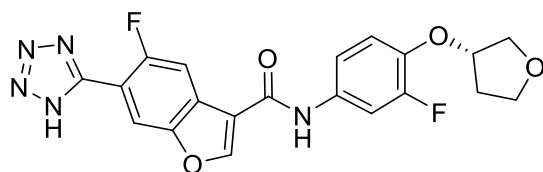
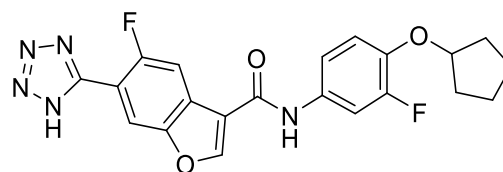
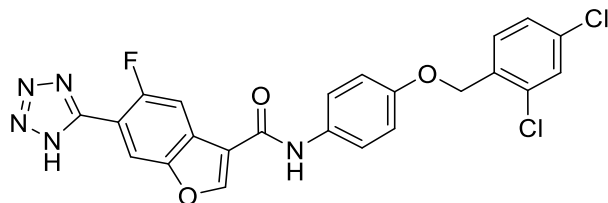
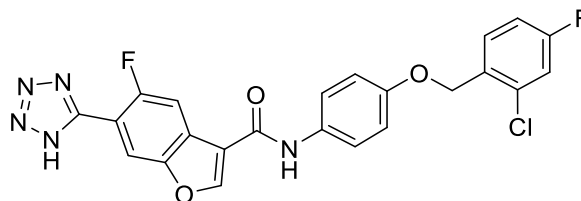
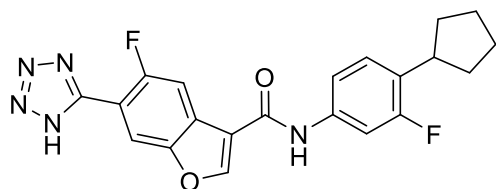
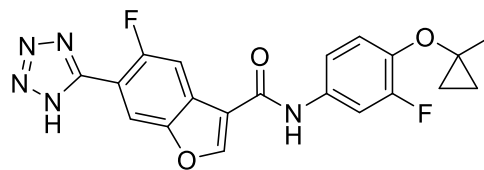
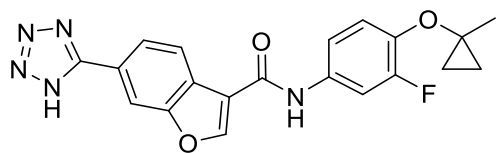
para un compuesto o sal de Fórmula (I), en donde W se selecciona de .

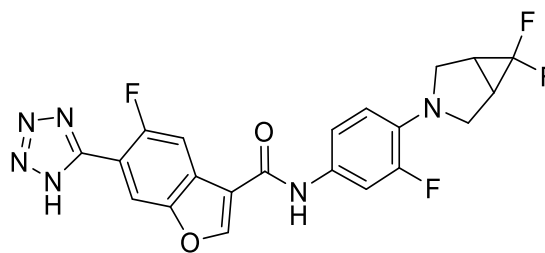
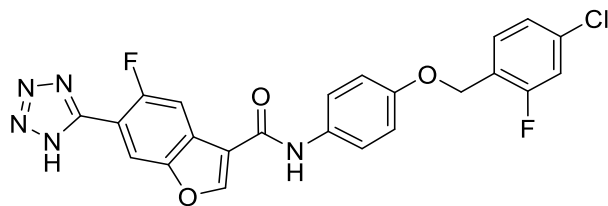
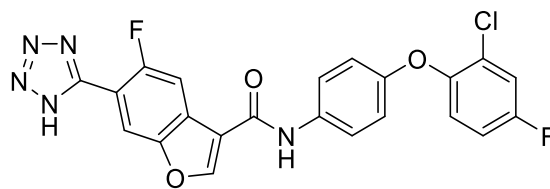
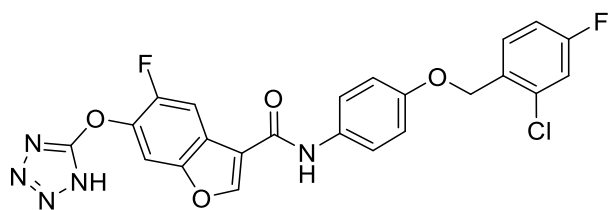
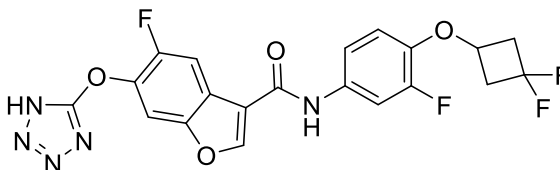
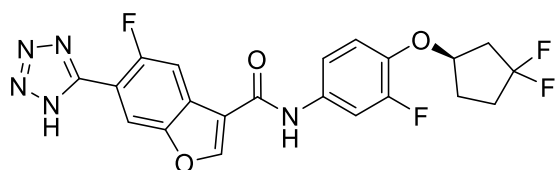
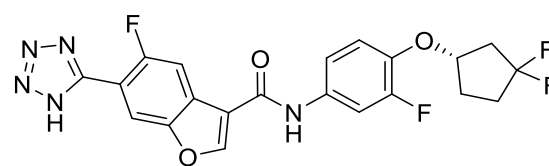
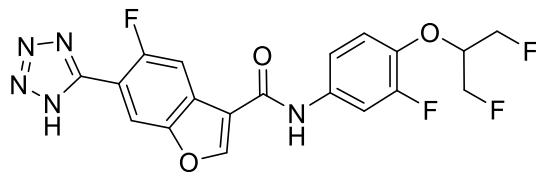
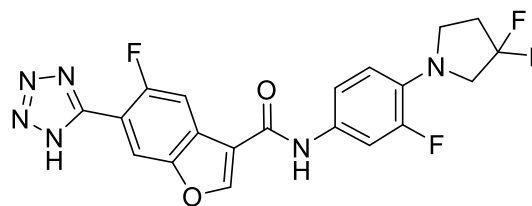
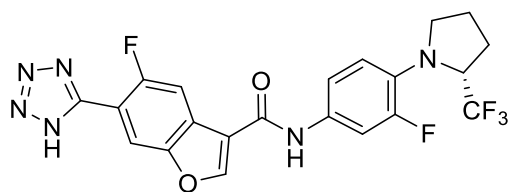
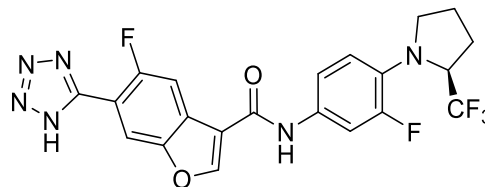
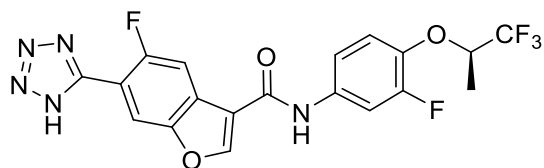
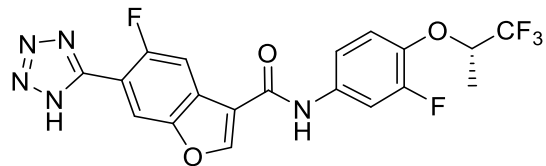
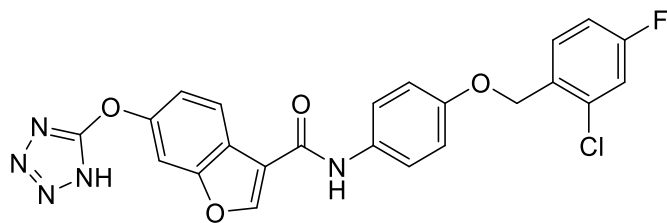
. En algunas modalidades, W es alquilenos C₁₋₆.

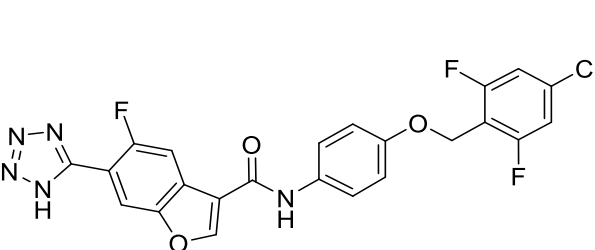
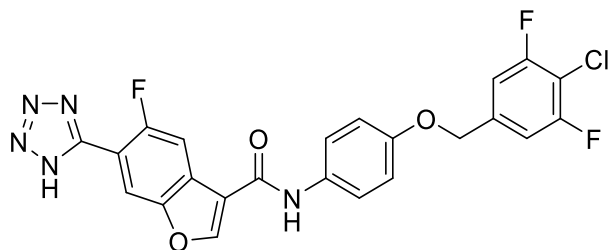
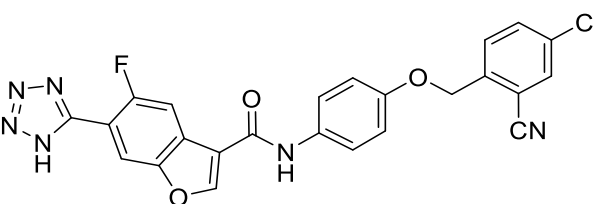
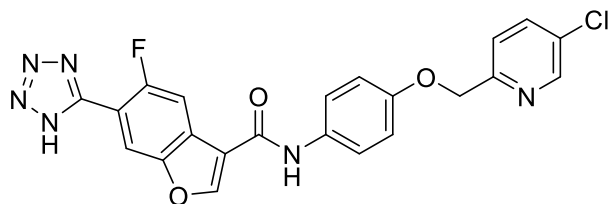
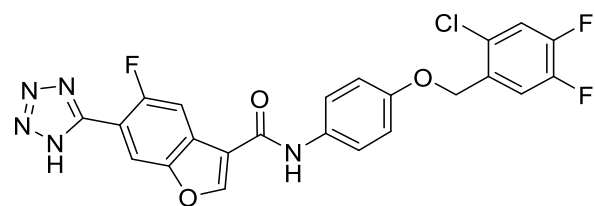
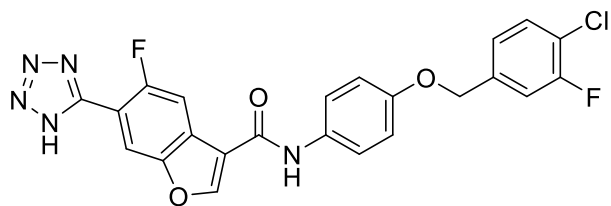
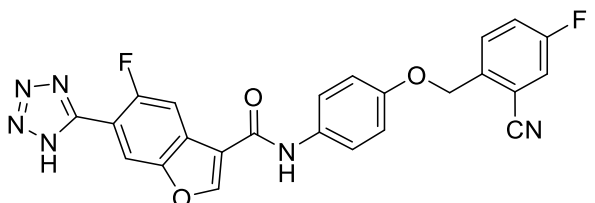
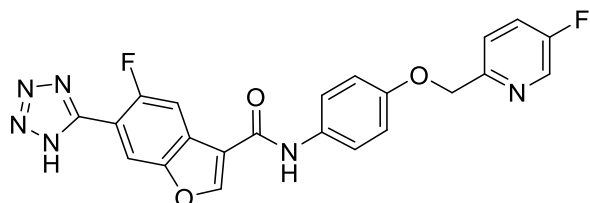
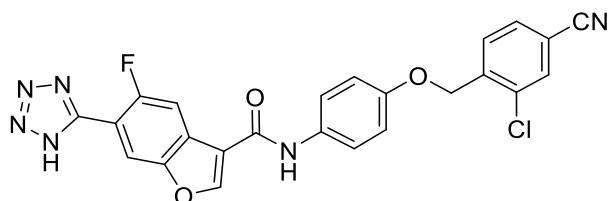
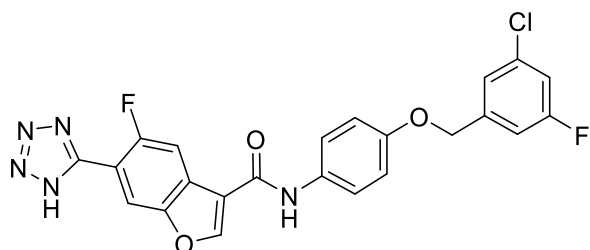
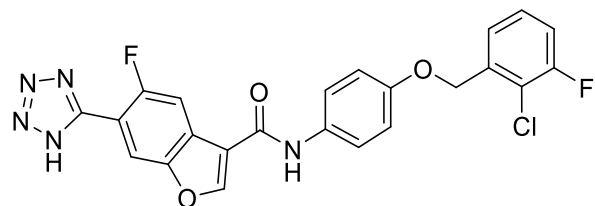
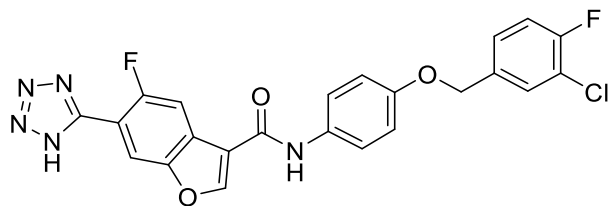
[0049] En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (I), R¹² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN. En algunas modalidades, R¹² se selecciona de hidrógeno y halógeno.

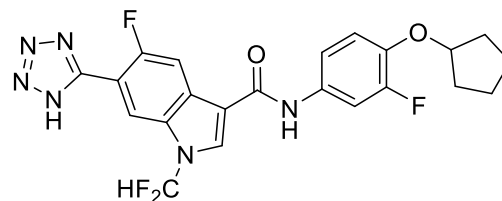
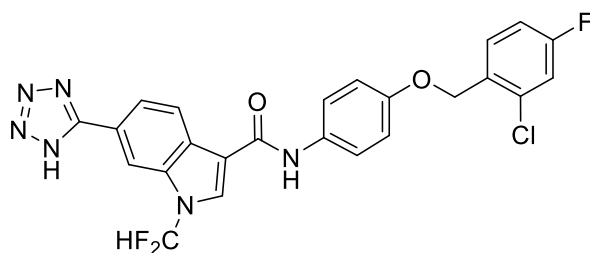
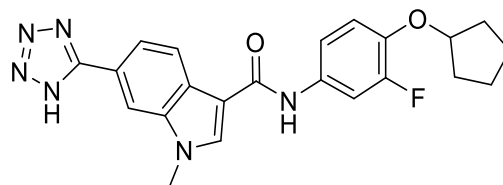
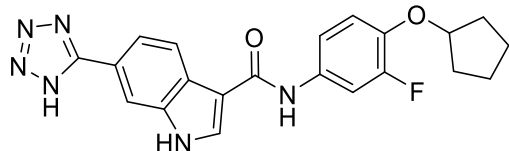
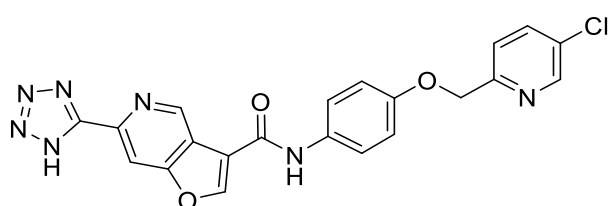
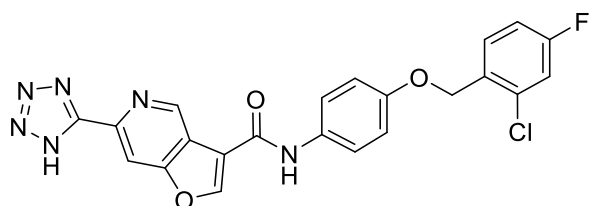
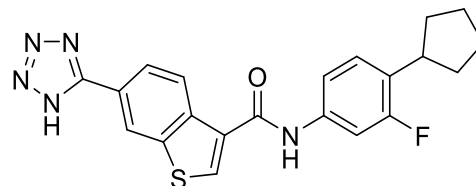
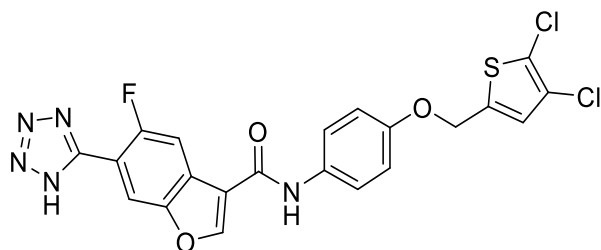
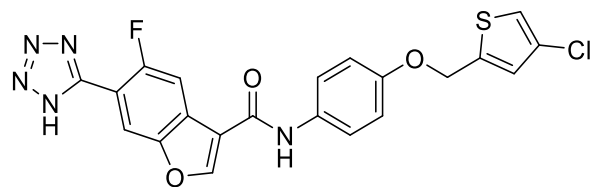
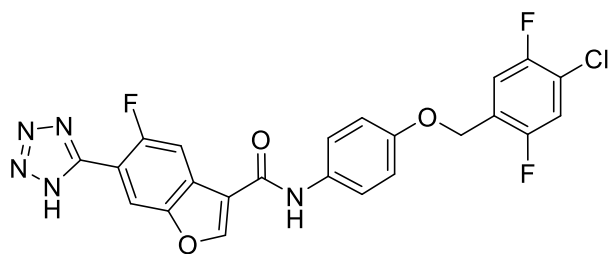
[0050] En algunas modalidades, el compuesto o sal de Fórmula (I) se selecciona de:



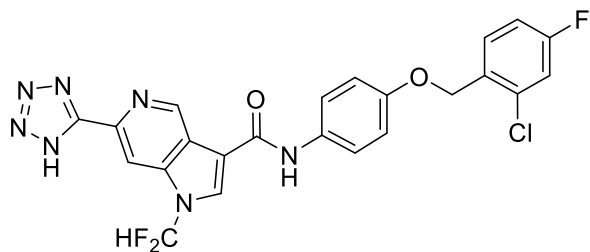






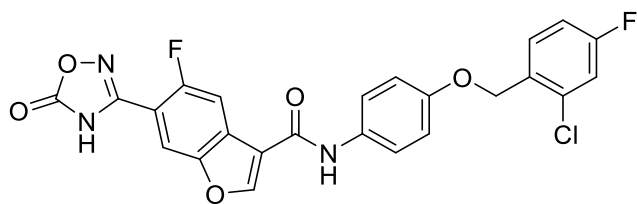
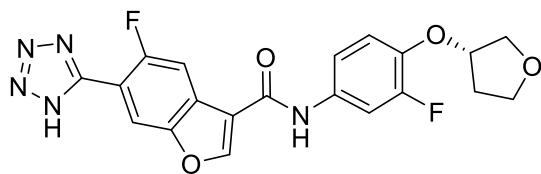
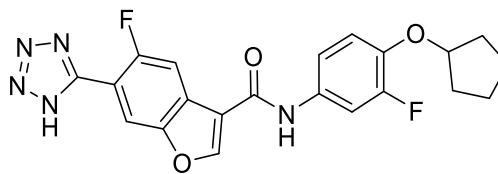
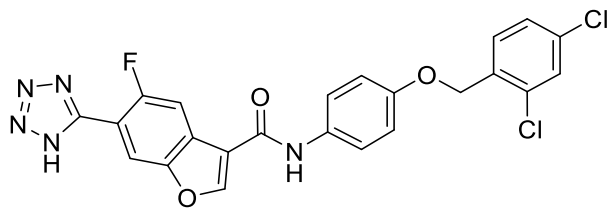
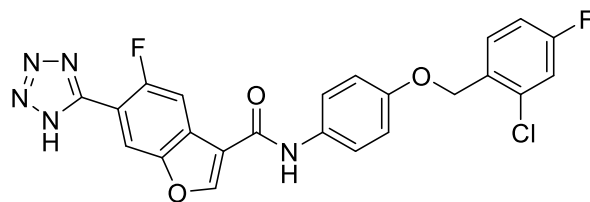
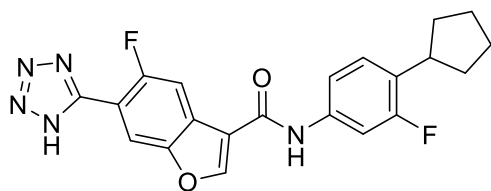
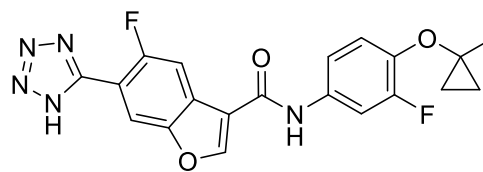
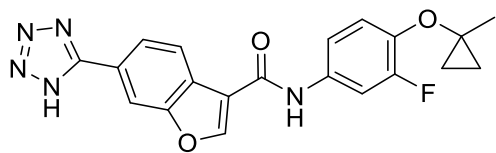
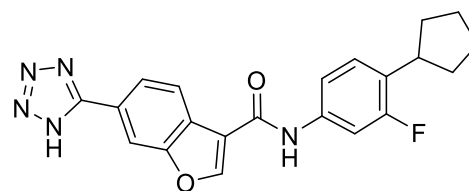
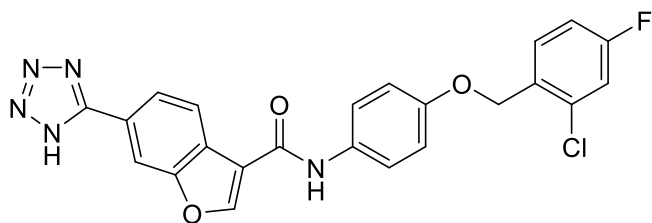
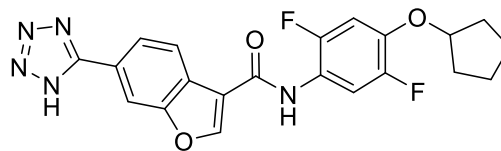
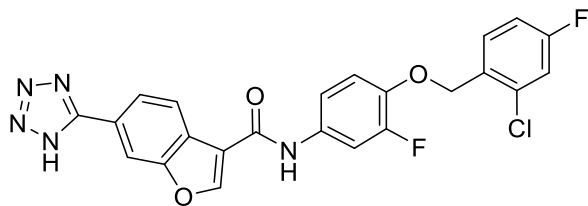
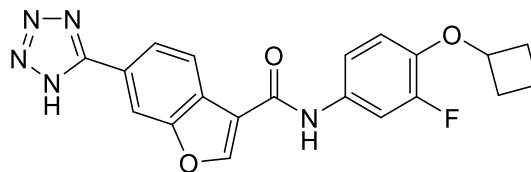
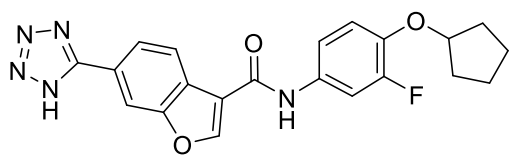


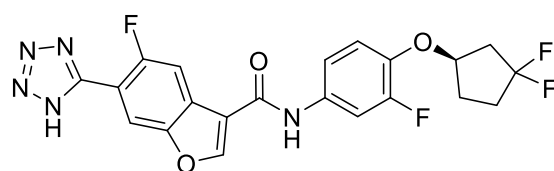
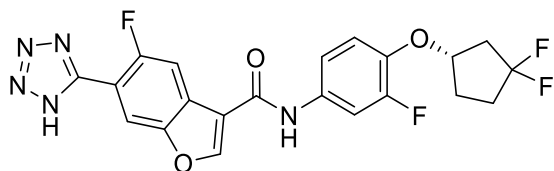
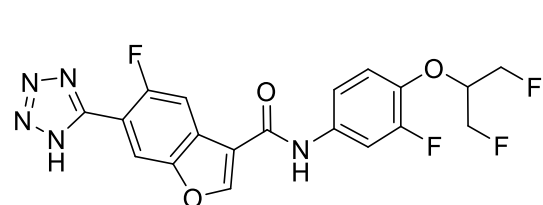
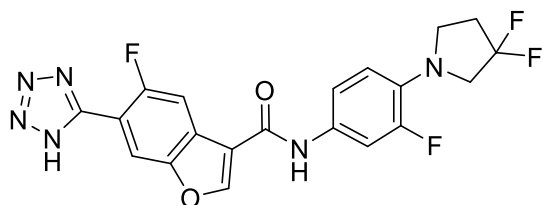
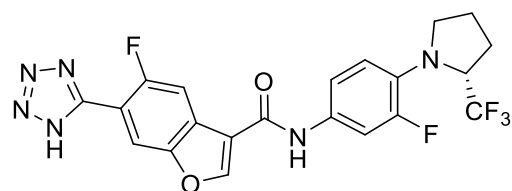
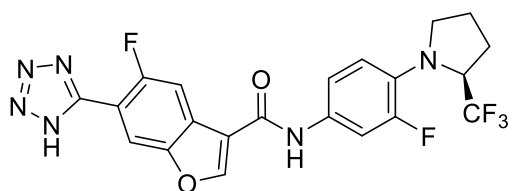
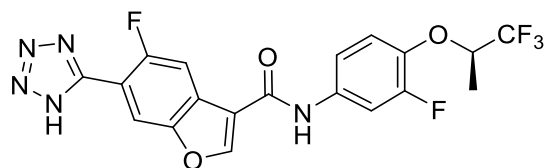
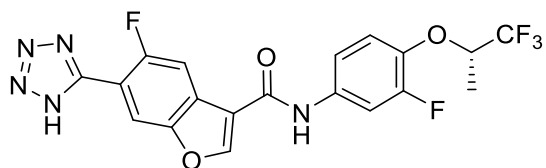
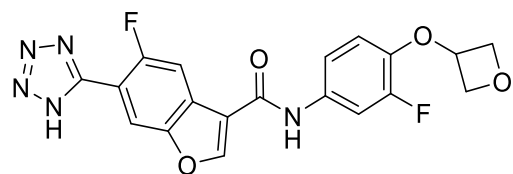
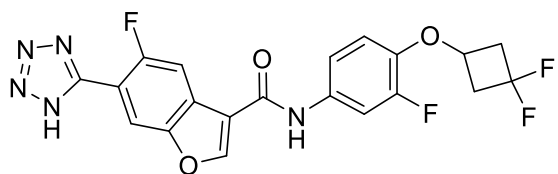
5



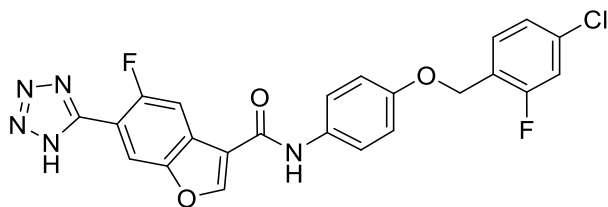
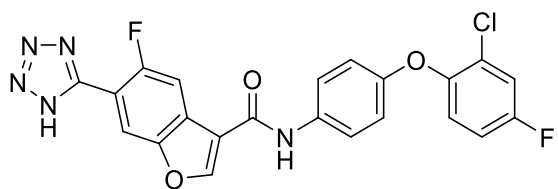
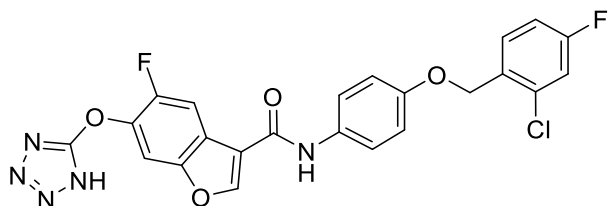
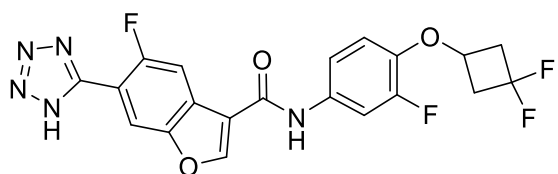
y combinaciones de estos.

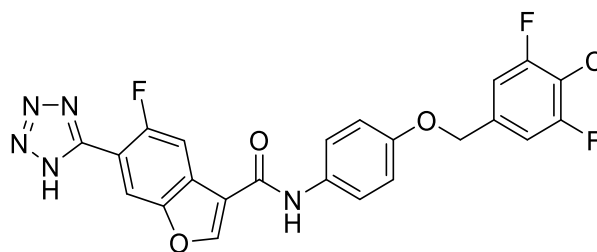
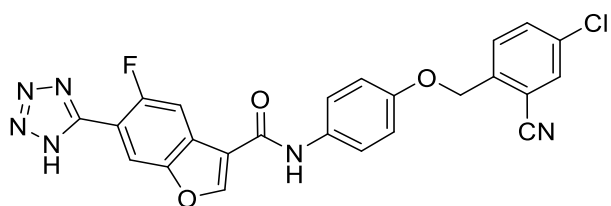
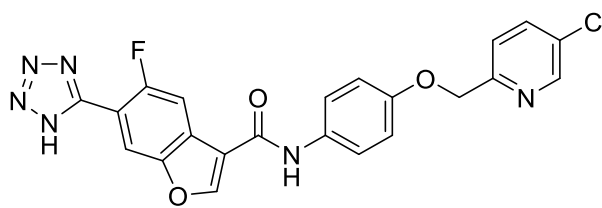
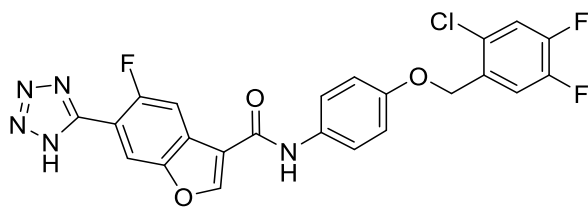
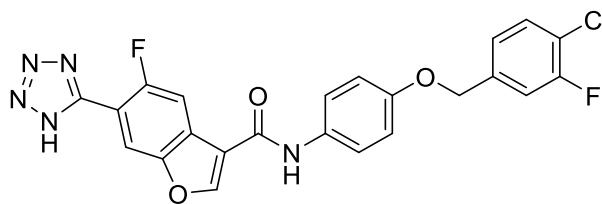
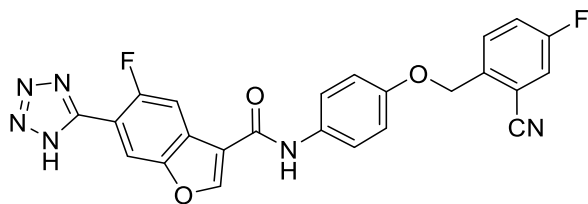
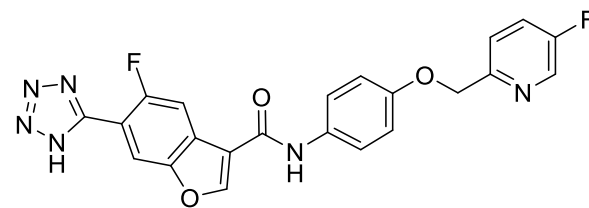
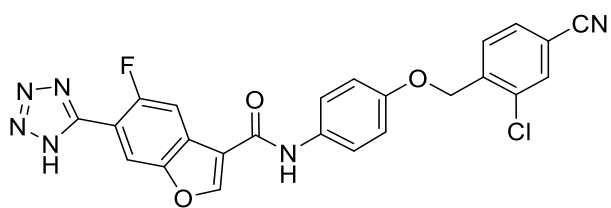
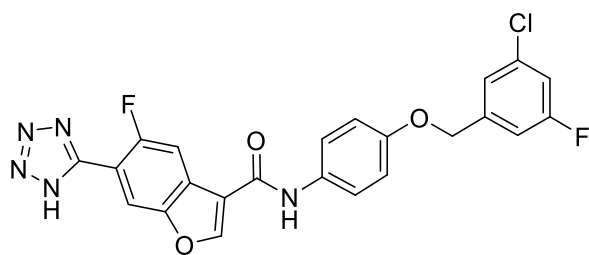
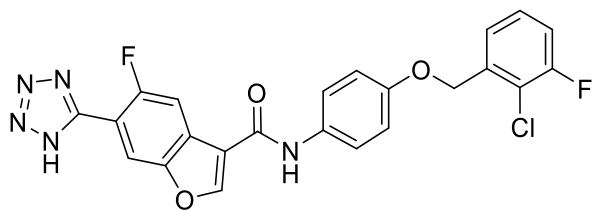
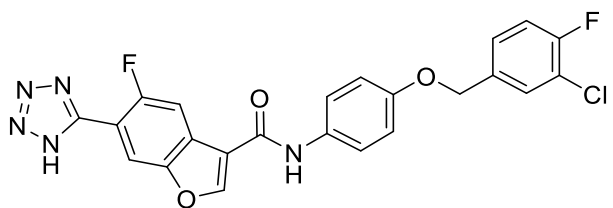
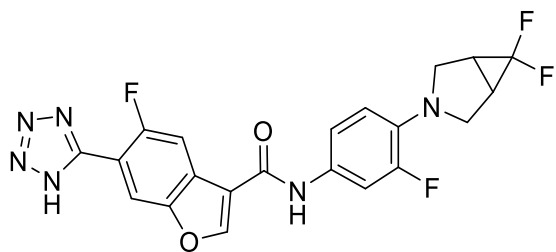
[0051] En algunas modalidades, el compuesto o sal de Fórmula (I) se selecciona de:

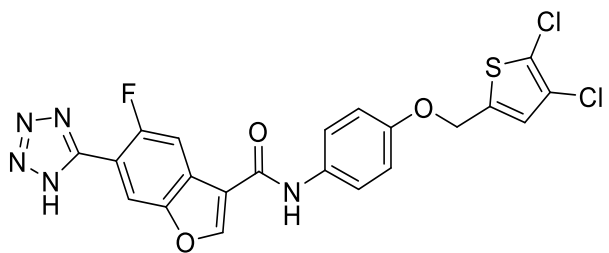
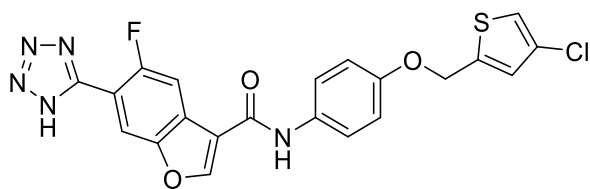
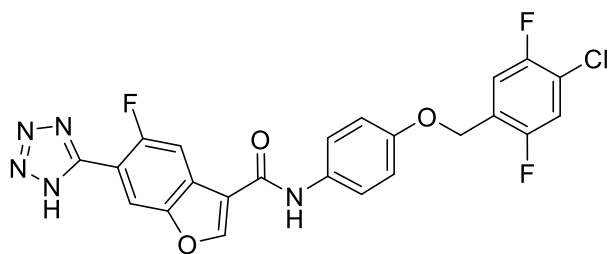
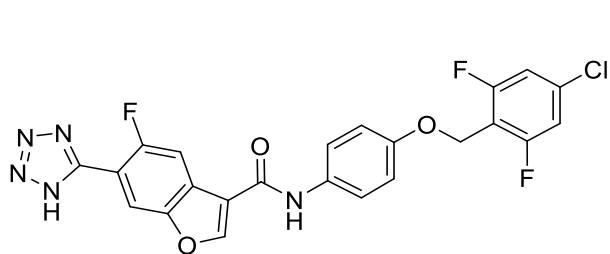




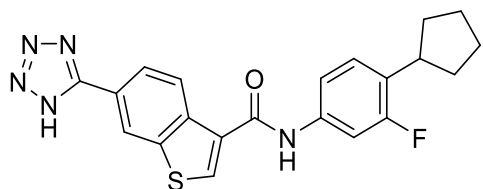
5



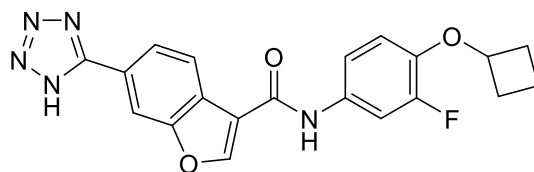
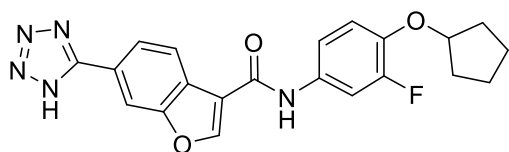




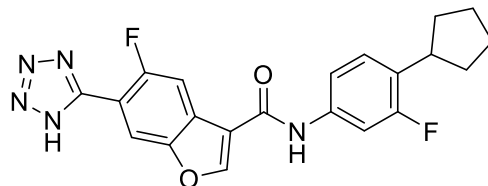
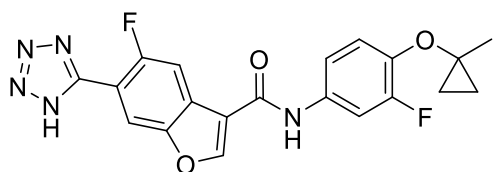
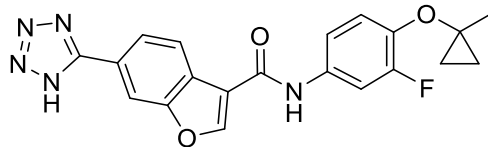
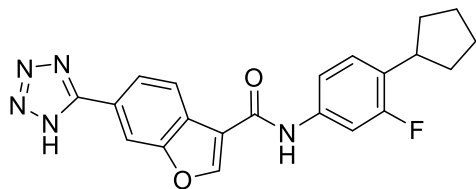
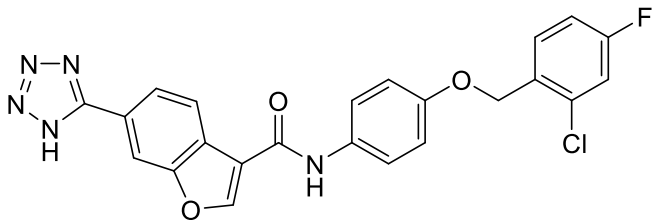
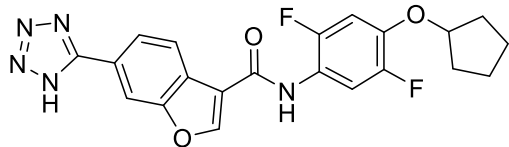
y

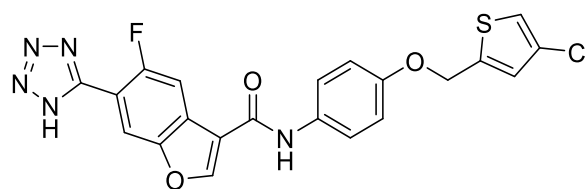
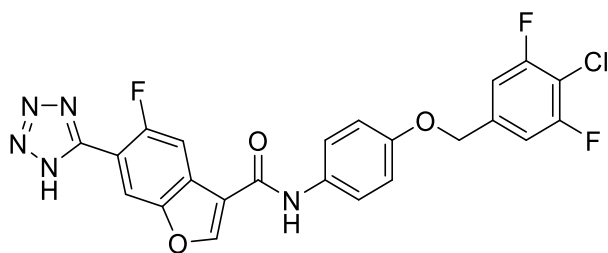
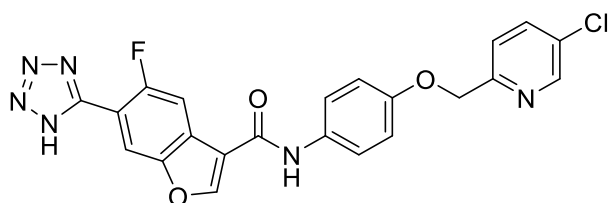
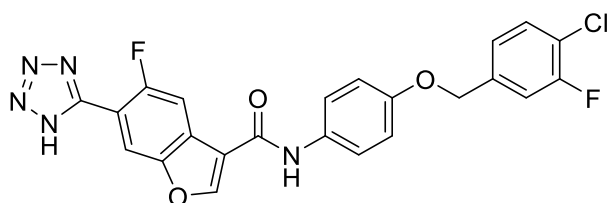
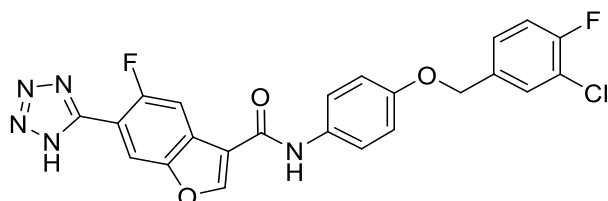
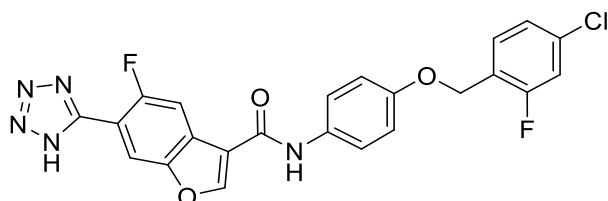
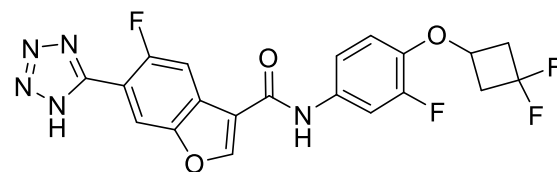
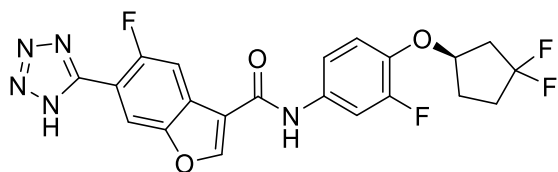
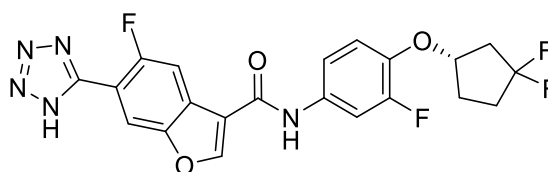
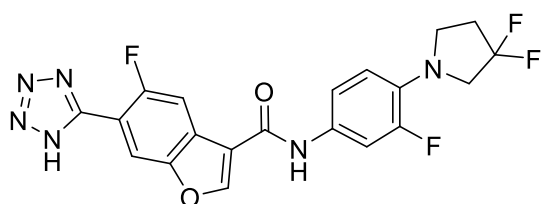
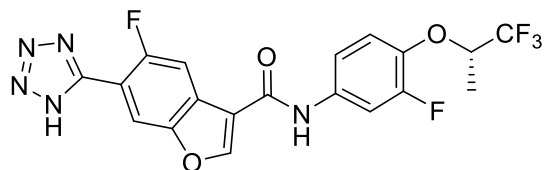
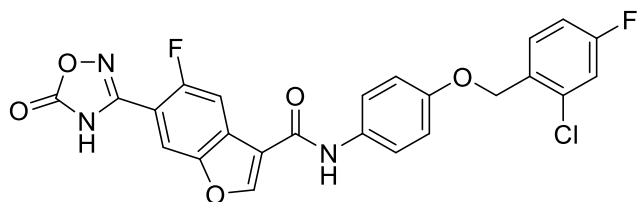
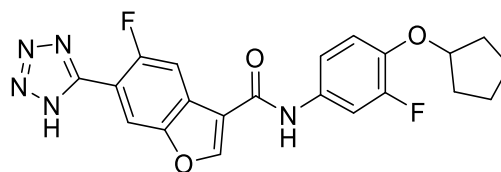
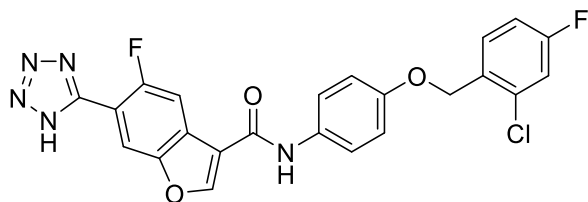


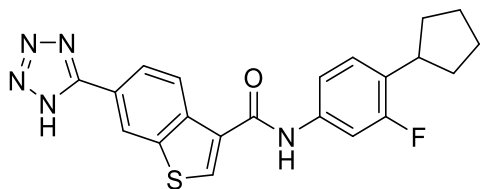
[0052] En algunas modalidades, el compuesto o sal de Fórmula (I) se selecciona de:



5







[0053] Los compuestos de la presente invención también incluyen formas cristalinas y amorfas de dichos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos de estos compuestos que tengan el mismo tipo de actividad, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de estos.

[0054] Se incluyen en la presente descripción las sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente descripción que poseen un grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos, pueden reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están inherentemente cargados, tales como aquellos con nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión apropiado, por ejemplo, un haluro tal como bromuro, cloruro o fluoruro, particularmente bromuro.

[0055] Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir, en algunos casos, como diastereómeros, enantiómeros u otras formas estereoisoméricas. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas de estos, así como las mezclas apropiadas. La separación de los estereoisómeros puede realizarse por cromatografía o formando diastereómeros y separándolos por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de estas. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporado en el presente documento mediante referencia para esta descripción). Los estereoisómeros también pueden obtenerse mediante síntesis estereoselectiva.

[0056] Los métodos y composiciones descritos en el presente documento incluyen el uso de formas amorfas, así como de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Además, en algunas modalidades, los metabolitos activos de

estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el alcance de la presente descripción. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos que se presentan en el presente documento también se consideran descritas en el presente documento.

[0057] En ciertas modalidades, los compuestos o sales de los compuestos pueden ser profármacos, por ejemplo, en donde un hidroxilo del compuesto original se presenta como un éster o un carbonato, o el ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster. El término “profármaco” pretende abarcar compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes farmacéuticos de la presente descripción. Un método para elaborar un profármaco es incluir uno o más restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras modalidades, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped, tal como células diana específicas en el animal huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos y ésteres de ácidos fosfónicos) son profármacos preferidos de la presente descripción.

[0058] Las formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento, en donde el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un compuesto como se establece en el presente documento, se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

[0059] Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles por vía oral, mientras que el fármaco original no lo es. Los profármacos pueden ayudar a mejorar la permeabilidad celular de un compuesto en relación con el fármaco original. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles, para su uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a tejidos de un sitio específico o para aumentar la residencia del fármaco dentro de una célula.

[0060] En algunas modalidades, el diseño de un profármaco aumenta la lipofilidad del agente farmacéutico. En algunas modalidades, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad

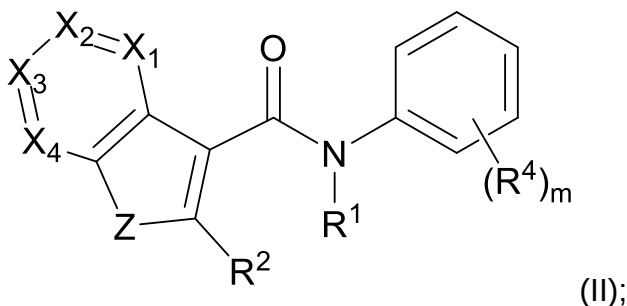
efectiva en agua. Véase, por ejemplo, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todos incorporados en el presente documento para dicha descripción). De acuerdo con otra modalidad, la presente descripción proporciona métodos para producir los compuestos definidos anteriormente. Los compuestos se pueden sintetizar usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

[0061] Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a ed. (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

Aplicaciones terapéuticas

[0062] Los métodos de administración de un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) analizados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento del cáncer.

[0063] En un aspecto, en el presente documento se describe un compuesto representado por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente de C-Q-R³, CR⁶ y N;
Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸;

Q está ausente o se selecciona de:

- W-, -O-, -O W-, - WO-, -S-, -S W-, - WS-, -NR¹⁰- W-, - W-NR¹⁰-, C(O)-, - C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, - N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

5 m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de:

hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

10 R² se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, - N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, - OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN;

15 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente de:

20 halógeno, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, - N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -S(O)R⁷, - S(O)₂R⁷, -NO₂ y -CN;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada R⁶ se selecciona independientemente de:

25 hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

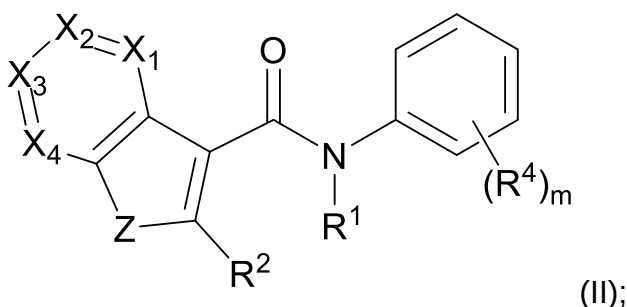
cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

30 R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

W se selecciona de alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} y alquinilenilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0064] En un aspecto, en el presente documento se describe un compuesto representado por la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

10 X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente de C-Q- R^3 , CR^6 y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-;

Q está ausente o se selecciona de:

15 - W-, -O-, -O W-, - WO-, -S-, -S W-, - WS-, -NR¹⁰- W-, - W-NR¹⁰-, C(O)-, - C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, - N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno;

20 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, - N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, - N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 25 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^3 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R⁶ se selecciona independientemente de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R⁸ se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

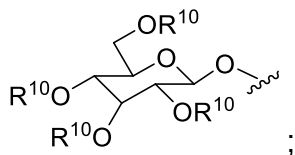
independientemente de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$ y $-\text{CN}$; y

alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$ y $-\text{CN}$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, $-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$ y $-\text{CN}$; y



cada R^{10} se selecciona independientemente de:

hidrógeno; y

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

- 5 alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆ y alquinilenilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.
- 10 **[0065]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente de C-Q-R³, CR⁶ y N. En algunas modalidades, X₁, X₂, and X₃ son cada uno independientemente CR⁶, y X₄ es C-Q-R³. En algunas modalidades, X₁, X₂ y X₄ son cada uno independientemente CR⁶, y X₃ es C-Q-R³. En algunas modalidades, uno de X₁, X₂, X₃, o X₄ es N. En algunas modalidades, ninguno de X₁, X₂, X₃ o X₄ es N.
- 15 **[0066]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-. En algunas modalidades, si Z es NH, entonces R⁴ no es NH₂. En algunas modalidades, Z se selecciona de -O- y -S-. En algunas modalidades, Z es -O-. En algunas modalidades, si Z es O o S, R⁴ es -OR³ y R⁵ es H, entonces W-R³ se selecciona adicionalmente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.
- 20 **[0067]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), Q está ausente o se selecciona de -W-, -O-, -OW-, -WO-, -S-, -SW-, -WS-, -NR¹⁰W-, -WNR¹⁰-, C(O)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)O-, -OC(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂- y -P(O)₂O-. En algunas modalidades, Q está ausente o se selecciona de -W-, -O-, -OW- y -WO-. En algunas modalidades, Q está ausente o es -O-. En algunas modalidades, Q está
- 25 ausente.
- [0068]** En algunas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En algunas modalidades, m se selecciona de 1 y 2. En algunas modalidades, m es 1.
- [0069]** En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R¹ se selecciona de
- 30 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰,

-SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

5 y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆

10 y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R¹ se selecciona de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

15 carbociclo C₃₋₆, y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

6). En algunas modalidades, R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

[0070] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R² se selecciona de

20 hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

25 halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está

30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S,

=N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R² se selecciona de: hidrógeno; halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₃₋₆, y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R² se selecciona de: hidrógeno; halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₆, y heterociclo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃.

[0071] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), hidrógeno; halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo

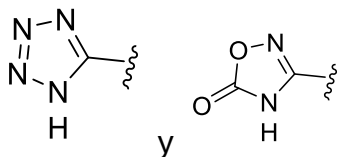
C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂,
 5 -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

[0072] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R³ es un carbociclo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 10 halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un carbociclo C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están
 20 opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

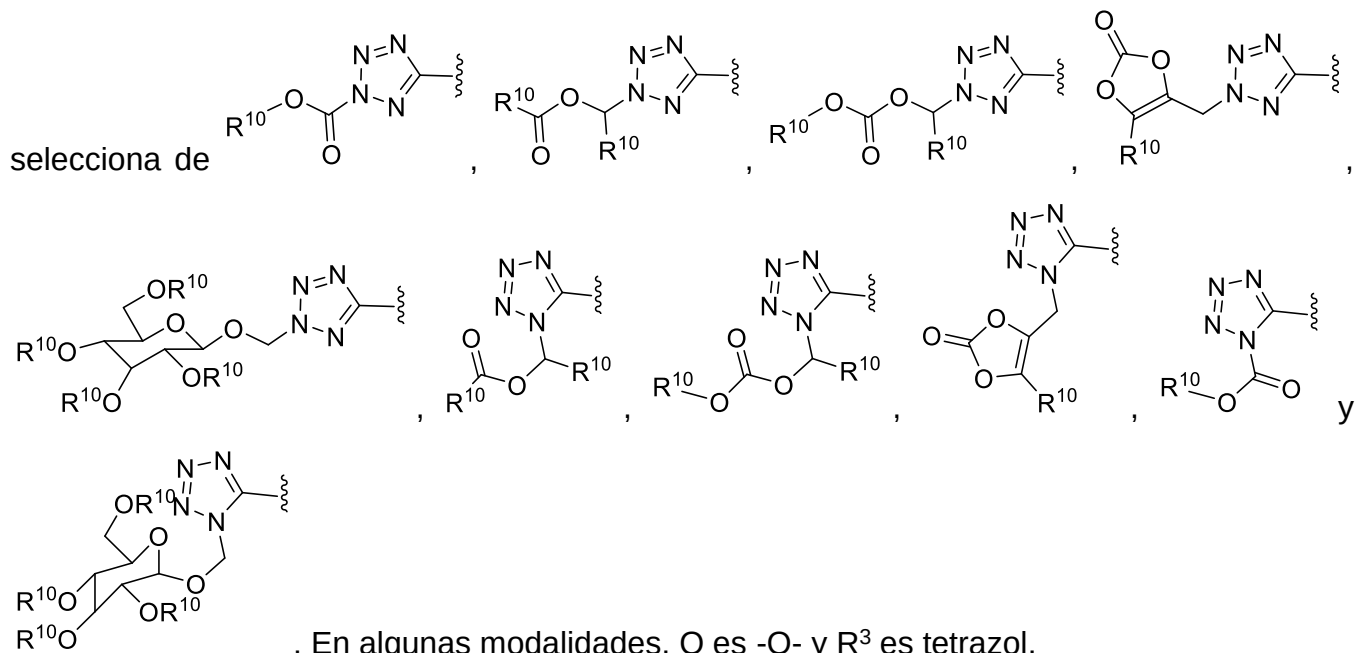
[0073] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R³ es un heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 25 independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente
 30 sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂,

-OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

[0074] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, =O, =S, =NH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de isoxazol, oxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, tetrazol y tiazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros y se selecciona tetrazol y oxadiazol. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de isotiazol-3-ol, isoxazol-3-ol, ácido escuárico, tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tione, 2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tione, 2-óxido de 3H-1,2,3,5-oxatiadiazol, 3-(metilsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol o 1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3-hidroxiquinolin-2-ona y ácido tetrámico, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R³ es un heterociclo



de 5 miembros seleccionado de y . En algunas modalidades, R^3 se



- 5 **[0075]** En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), Q es -W-; R^3 se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, -CN; y -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; y R^3 se selecciona adicionalmente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; y R^3 se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es alquileo C₁ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -

S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, Q es -W-; y R³ se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y -W- es -C(=O)-.

[0076] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), halógeno, -OR⁷, -SR⁷,
 5 -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -NO₂ y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -
 10 OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están
 15 opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, cada R⁴ se selecciona independientemente de: halógeno, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂ y -CN; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C₃₋₆, y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 20 independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, cada R⁴ se selecciona independientemente de -OR⁷, -SR⁷ y -N(R⁷)₂. En algunas modalidades, m es 1 y R⁴ es -OR⁷.

[0077] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), cada R⁷ se selecciona de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
 30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -

[illegible]

$C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^7 se selecciona de: alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-CN$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. R^7 se selecciona de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

[0078] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, R^6 se selecciona de hidrógeno y halógeno.

[0079] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), Z es $-NR^8$. En algunas modalidades, R^8 se selecciona de hidrógeno; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente

5 sustituidos con uno o más R^9 ; y carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en

10 donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^8 se selecciona de hidrógeno. En algunas modalidades, R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente

15 sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

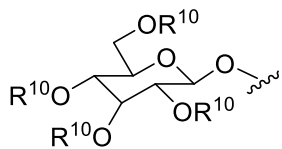
20 halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ y $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$. En algunas modalidades, R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^8 se selecciona de carbociclo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{10})$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo

25 C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están

30 opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 . En algunas modalidades, R^8 se selecciona de

carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R⁸ se selecciona de un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹. En algunas modalidades, R⁸ es un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆). En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno.

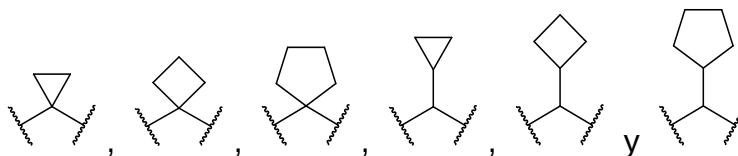
[0080] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), cada R⁹ se selecciona de halógeno, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -OC(O)₂R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ y alquinilo C₂₋₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; y



. En algunas modalidades, cada R⁹ se selecciona de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

[0081] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), cada R^{10} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y carbociclo C_{3-10} , y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno.

[0082] En ciertas modalidades, para un compuesto o sal de Fórmula (II), W es alquilenos C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} y alquinileno C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, W es alquilenos C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, W es alquilenos C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-6} . En algunas



modalidades, W se selecciona de , , , ,  y . En algunas modalidades, W es alquileo C₁₋₆.

[0083] Los métodos de administración de un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) analizados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el tratamiento es un tratamiento de inmunoterapia. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor sólido es un sarcoma, carcinoma o linfoma. En algunas modalidades, el tumor sólido está en la mama, el cerebro, el riñón, el ovario, el cuello uterino, el páncreas, la tiroides, el colon, la vejiga, la próstata, el hígado, el estómago o el pulmón.

[0084] En algunas modalidades, se puede usar un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) analizado en el presente documento para modular el receptor acoplado a proteínas G 35 (GPR35). En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento inhiben el GPR35 expresado en células inmunitarias y promueven la inmunidad antitumoral. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento inhiben el GPR35 expresado en células tumorales y el crecimiento de células tumorales. Dichos compuestos son eficaces en el tratamiento de tumores sólidos, por sí solos o en combinación con agentes de tratamiento adicionales.

Formulaciones farmacéuticas

[0085] Las composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden considerarse útiles como composiciones farmacéuticas para su administración a un sujeto que las necesite. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) descrito en el presente documento y uno o más portadores, diluyentes, excipientes, estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes farmacéuticamente aceptables.

[0086] Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) pueden formularse usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares. La formulación puede modificarse dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, sal o conjugado se pueden fabricar, por ejemplo, liofilizando el compuesto, sal o conjugado,

mezclando, disolviendo, emulsionando, encapsulando o atrapando el conjugado. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir los compuestos, sales o conjugados en forma de base libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable.

5 [0087] Los métodos para la formulación de un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) pueden incluir formular cualquiera de los compuestos, sales o conjugados con uno o más excipientes o portadores inertes y farmacéuticamente aceptables para formar una composición sólida, semisólida o líquida. Las composiciones sólidas pueden incluir, por ejemplo, polvos, tabletas, gránulos y cápsulas dispersables y, en algunos aspectos, las composiciones sólidas contienen además sustancias auxiliares no tóxicas, por ejemplo, agentes humectantes o emulsionantes, 10 agentes amortiguadores de pH y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, los compuestos, sales o conjugados pueden estar liofilizados o en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

15 [0088] Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) pueden comprender al menos un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto, sal o conjugado y otros agentes). Los ingredientes activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de suministro de fármacos (por 20 ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

[0089] Las composiciones y formulaciones pueden esterilizarse. La esterilización se puede lograr mediante filtración a través de filtración estéril.

25 [0090] Las composiciones descritas en el presente documento se administran a un sujeto mediante vías de administración apropiadas, que incluyen, entre otras, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionables, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, 30 comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de

liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

5 **[0091]** Las composiciones que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) pueden formularse para su administración como una inyección. Los ejemplos no limitantes de formulaciones para inyección pueden incluir una suspensión, solución o emulsión estéril en vehículos oleosos o acuosos. Los vehículos oleosos adecuados pueden incluir, entre otros, disolventes lipófilos o vehículos tales como aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. La suspensión también puede contener
10 estabilizadores adecuados. Las inyecciones pueden formularse para inyección en bolo o infusión continua. Alternativamente, las composiciones pueden estar liofilizadas o en polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

15 **[0092]** Para la administración parenteral, un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) puede formularse en una forma inyectable de dosis unitaria (por ejemplo, solución, suspensión, emulsión) en asociación con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos pueden ser intrínsecamente no tóxicos y no terapéuticos. Los vehículos pueden ser agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5 %. También pueden utilizarse vehículos no acuosos, como aceites fijos y oleato de etilo.
20 Pueden usarse liposomas como portadores. El vehículo puede contener pequeñas cantidades de aditivos, como sustancias que mejoran la isotonicidad y la estabilidad química (por ejemplo, amortiguadores y conservantes).

[0093] En una modalidad, la invención se refiere a métodos y composiciones de Fórmula (I) o (II) formuladas para formularse en una composición farmacéutica adecuada para inyección
25 intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, las formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos
30 adecuados se incluyen el agua, el etanol, los polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremóforo y similares), los aceites vegetales y los ésteres orgánicos, como el oleato de etilo. En

algunos aspectos de la descripción, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0094] Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador salino fisiológico.

[0095] Las inyecciones parenterales pueden implicar una inyección en bolo o una infusión continua. Las formulaciones inyectables pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones estériles, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes formuladores como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En un aspecto, el principio activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

[0096] En ciertos aspectos de la descripción, se pueden emplear sistemas de administración de compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertos aspectos de la descripción, las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

[0097] En una modalidad, la invención se refiere a métodos y composiciones de Fórmula (I) o (II) formuladas para su administración oral a un sujeto que lo necesita. En una modalidad, se formula una composición para administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos a un sujeto a través de una capa mucosa en la boca o el esófago. En otra modalidad, la composición está formulada para administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos a un sujeto a través de una capa mucosa en el estómago y/o los intestinos.

[0098] En una modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) se proporcionan en formas de

dosificación de liberación modificada. Los vehículos de dosificación de liberación modificada adecuados incluyen, entre otros, dispositivos de matriz hidrofílica o hidrofóbica, recubrimientos de capa separadora solubles en agua, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados y combinaciones de estos. Las composiciones también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

[0099] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) se proporcionan en formas de dosificación con recubrimiento entérico. Estas formas de dosificación con recubrimiento entérico también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación. En una modalidad, las composiciones están en forma de gránulos con recubrimiento entérico, como cápsulas de liberación controlada para administración oral. Las composiciones pueden comprender además celulosa, hidrogenofosfato disódico, hidroxipropilcelulosa, piridazina, lactosa, manitol o laurilsulfato de sodio. En otra modalidad, las composiciones están en forma de pellets con recubrimiento entérico, como cápsulas de liberación controlada para administración oral. Las composiciones pueden comprender además monoestearato de glicerol 40-50, hidroxipropilcelulosa, piridazina, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico tipo C, polisorbato 80, esferas de azúcar, talco o citrato de trietilo.

[0100] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) son comprimidos de liberación controlada con recubrimiento entérico para administración oral. Las composiciones pueden comprender además cera de carnauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de piridazina, estearato de magnesio, manitol, hidróxido de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio u óxido férrico amarillo.

[0101] También se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II). Los ejemplos de preparaciones de liberación sostenida pueden incluir matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que pueden contener el compuesto, sal o conjugado, y estas matrices pueden encontrarse en forma de artículos moldeados, (p. ej., películas o microcápsulas). Algunos ejemplos de matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles (p. ej., poli(2-hidroxietilmetacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato, etilvinilacetato no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico y ácido glicólico como el LUPRON DEPO™ (es decir, microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico y ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0102] Las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) se pueden preparar para su almacenamiento mezclando un compuesto, sal o conjugado con un portador, excipiente y/o un estabilizador farmacéuticamente aceptable. Esta formulación puede ser una formulación liofilizada o una solución acuosa. Los portadores, excipientes y/o estabilizadores aceptables pueden no ser tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones utilizadas. Los portadores, excipientes y/o estabilizadores aceptables pueden incluir amortiguadores como el fosfato, el citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes como el ácido ascórbico y la metionina; conservantes, polipéptidos; proteínas, como la seroalbúmina o la gelatina; polímeros hidrófilos; aminoácidos; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos como la glucosa, la manosa o las dextrinas; agentes quelantes como el EDTA; azúcares como la sacarosa, el manitol, la trehalosa o el sorbitol; contraiones formadores de sal como el sodio; complejos metálicos; y/o tensioactivos no iónicos o polietilenglicol.

[0103] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) pueden comprender además estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero de ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, dióxido de titanio y citrato de trietilo.

[0104] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) se proporcionan en formas de dosificación efervescente. Estas formas de dosificación efervescente también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

[0105] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) se pueden proporcionar en una forma de dosificación que tiene al menos un componente que puede facilitar la liberación inmediata de un agente activo, y al menos un componente que puede facilitar la liberación controlada de un agente activo. En una modalidad adicional, la forma de dosificación puede ser capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo desde 0,1 hasta 24 horas. Las composiciones pueden comprender uno o más excipientes que controlan la liberación y que no controlan la liberación, tales como aquellos excipientes adecuados para una membrana semipermeable rompible y como sustancias hinchables.

[0106] En otra modalidad, las composiciones de Fórmula (I) o (II) se proporcionan en una forma de dosificación para administración oral a un sujeto, que comprenden uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, encerrados en una capa reactiva intermedia que

comprende un material polimérico estratificado resistente al jugo gástrico parcialmente neutralizado con álcali y con capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente al jugo gástrico.

5 [0107] En algunas modalidades, las composiciones de Fórmula (I) o (II) proporcionadas en el presente documento pueden estar en formas de dosificación unitaria o en formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, como se usan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos humanos o animales no humanos y envasadas individualmente. Cada dosis unitaria puede contener una cantidad predeterminada de principio(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Algunos ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen, entre otros, ampollas, jeringas y tabletas y cápsulas envasadas individualmente. En algunas modalidades, las formas de dosificación unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de estas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un solo recipiente, que pueden administrarse en forma de dosis unitarias separadas. Algunos ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen, entre otros, viales, frascos de tabletas o cápsulas, o botellas de pintas o galones. En otra modalidad, las formas de dosificación múltiple comprenden diferentes agentes farmacéuticamente activos.

20 [0108] En algunas modalidades, las composiciones de Fórmula (I) o (II) también pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada, incluidas las formas de dosificación de liberación inmediata, retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, extendida, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas conocidos (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; vol. 126, que se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad).

Terapias combinadas

30 [0109] También se contemplan en el presente documento terapias combinadas, por ejemplo, la coadministración de un compuesto descrito y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción

conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de esta combinación incluye, entre otros, la coacción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación suele llevarse a cabo durante un periodo de tiempo definido (normalmente horas, días, semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia combinada pretende incorporar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, donde cada agente terapéutico se administra en un momento distinto, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de forma sustancialmente simultánea.

[0110] La administración sustancialmente simultánea se logra, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, una tableta o cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones únicas (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa mediante cualquier vía apropiada que incluye, entre otras, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa. El agente terapéutico puede administrarse mediante la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.

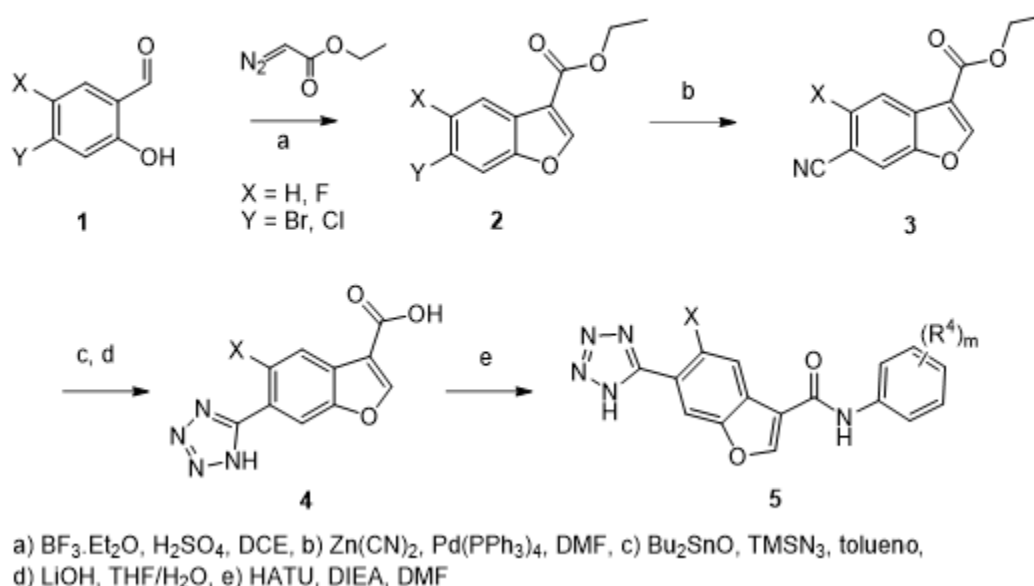
[0111] Los componentes de la combinación se administran a un paciente de forma simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los ingredientes activos están presentes en portadores farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que se administran simultánea o secuencialmente.

EJEMPLOS

[0112] La invención, que ahora se describe de forma general, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y modalidades de la presente invención, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

[0113] En algunas modalidades, el compuesto 5 descrito en el presente documento se prepara como se describe en el Esquema A.

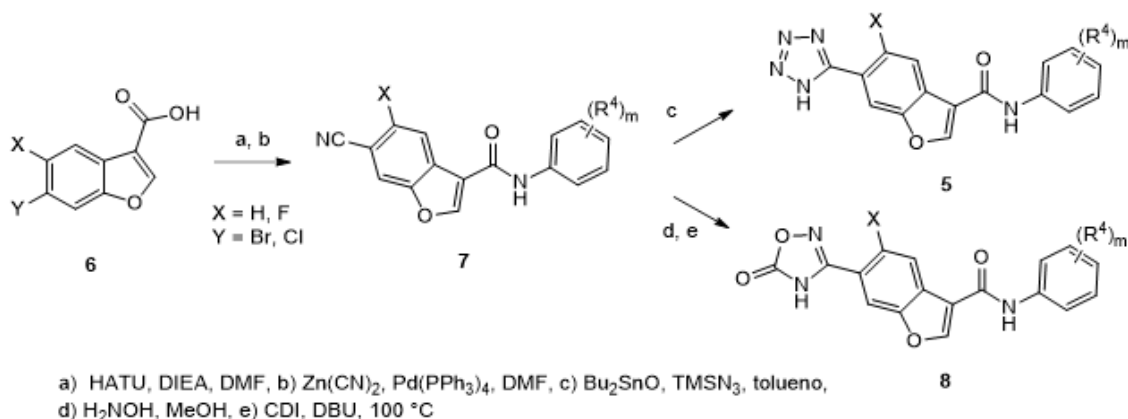
Esquema A.



- 5 **[0114]** El compuesto 5 se puede preparar mediante la ruta sintética descrita en el Esquema A. Una reacción conveniente y selectiva en un solo recipiente con 2-hidroxibenzaldehído (1) y diazoacetato de etilo disponibles comercialmente ofrece eficientemente 3-etoxicarbonilbenzofurano (2), que se convierte en el compuesto 3 mediante cianación catalizada por paladio con sales de cianuro como NaCN y $\text{Zn}(\text{CN})_2$. La síntesis de 1H-tetrazol 5-sustituido
- 10 a partir del nitrilo orgánico (3) se puede lograr mediante un método entre los numerosos catalizadores y metodologías, y la hidrólisis de (1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato en un medio básico proporciona el intermedio clave 4. Finalmente, el compuesto 5 se obtiene a partir de la reacción de acoplamiento de amida del ácido carboxílico (4) con las correspondientes aminas aromáticas sustituidas en presencia de reactivos de acoplamiento como HATU, EDCI o
- 15 CDI.

[0115] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como se describe en el Esquema B.

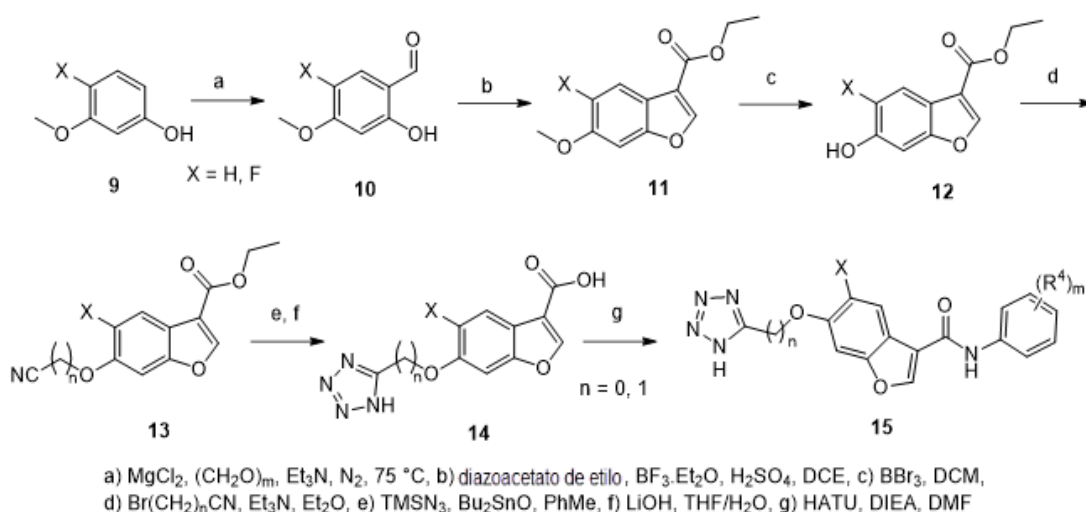
Esquema B.



[0116] El compuesto 5 se puede preparar alternativamente mediante la ruta sintética descrita en el Esquema B. El compuesto 7 se adquiere a partir de una secuencia de dos etapas, el acoplamiento de amida y la cianación catalizada por metal de transición, comenzando a partir del ácido benzofurano (6). A continuación, el tetrazol de 5 puede introducirse de una manera similar a la descrita la etapa c, Esquema A. El grupo ciano también se convierte en otros heterociclos de 5 miembros como la 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (p. ej., 8) a través del intermediario N-hidroxi imidamida.

[0117] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como se describe en el Esquema C.

Esquema C.

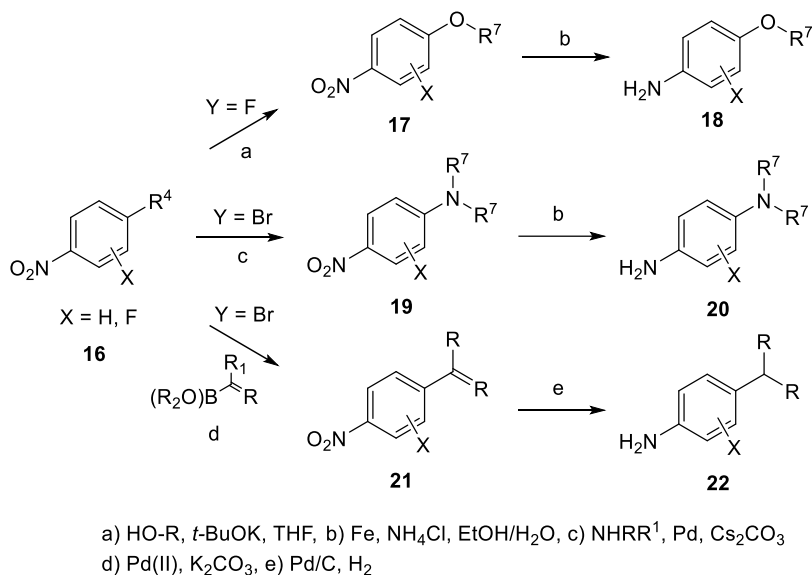


[0118] El compuesto 15 se puede preparar mediante la ruta sintética descrita en el Esquema C. El 9 disponible comercialmente se convierte en hidroxibenzaldehído (10), que posteriormente se transforma en 3-etoxycarbonilbenzofurano (11) en una condición similar descrita en la etapa

a, Esquema A. La desmetilación facilitada por BBr_3 y la posterior realquilación con $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ producen el compuesto 13. A partir de 13, el compuesto final (15) se sintetiza de manera similar a la descrita en la etapa c-e, Esquema A.

[0119] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como se describe en el Esquema D.

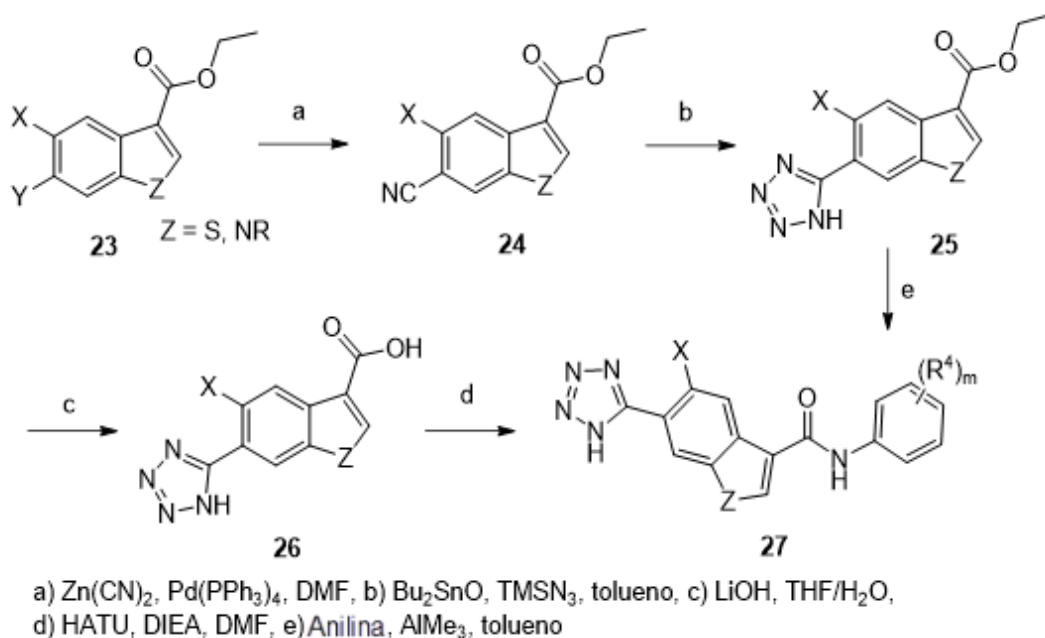
Esquema D.



[0120] Las anilinas sustituidas (18, 20, 22) pueden prepararse mediante la ruta sintética descrita en el Esquema D. Una reacción de sustitución aromática nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) del nitrobenzeno (16, $\text{Y} = \text{F}$) con los alcoholes correspondientes en presencia de una base da lugar al compuesto 17, que posteriormente se reduce a las oxianilinas (18). El compuesto 19 se adquiere del bromuro de arilo (16, $\text{Y} = \text{Br}$) mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de las aminas correspondientes conocidas como aminación de Buchwald-Hartwig, y luego se reduce a diaminobencenos (20). Finalmente, la (ciclo)alquilación del bromuro de arilo (16, $\text{Y} = \text{Br}$) al compuesto 22 se completa mediante una reacción de dos etapas, el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con los correspondientes ácidos/ésteres alquénilborónicos y la reducción de alquénilo.

[0121] En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como se describe en el Esquema E.

Esquema E.



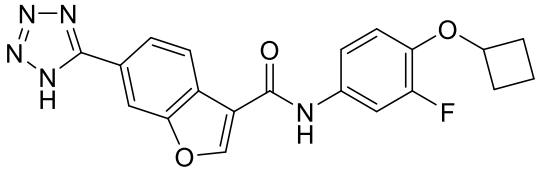
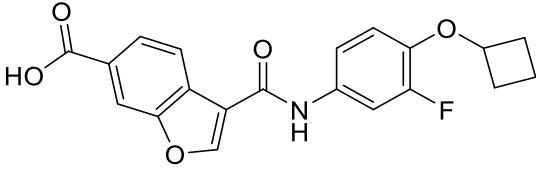
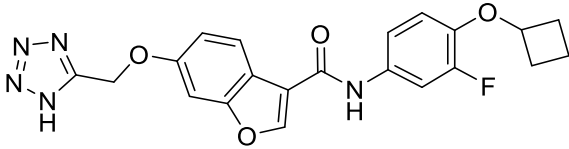
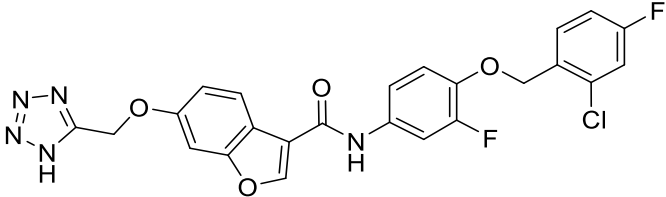
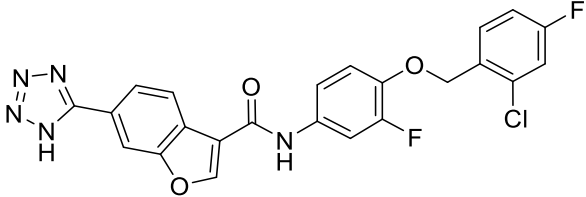
[0122] El compuesto 27 se puede preparar de una manera similar a la descrita en el Esquema E. El compuesto 27 se adquiere de una manera similar a la descrita en las etapas b-e, Ejemplo A. Alternativamente, puede obtenerse directamente a partir del compuesto 25 mediante formación de amida promovida por AlMe_3 con las anilinas correspondientes.

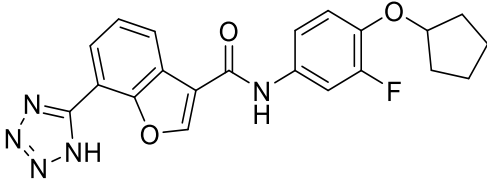
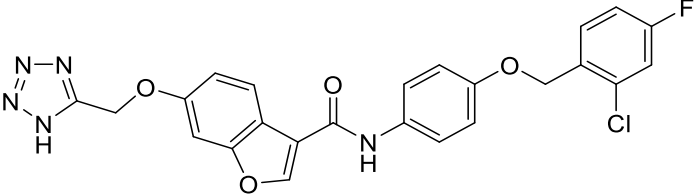
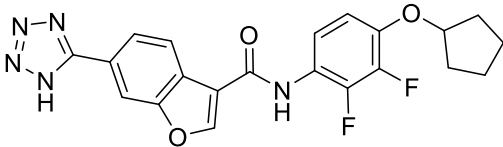
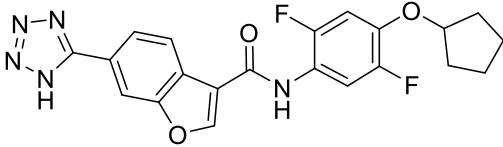
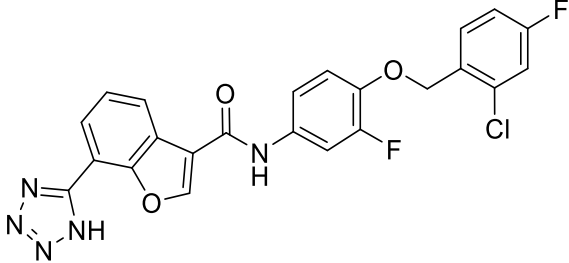
[0123] Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, así como las terapias combinadas, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administración de la composición que contiene un compuesto varía.

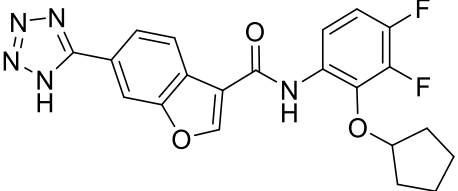
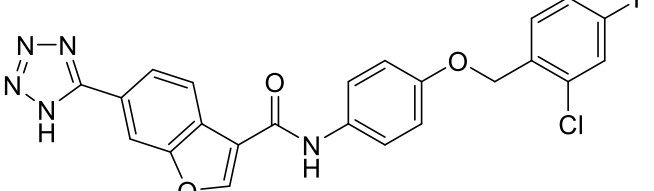
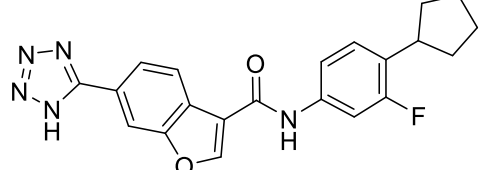
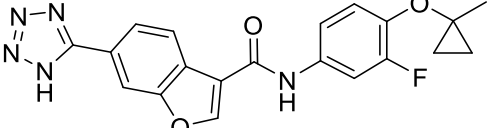
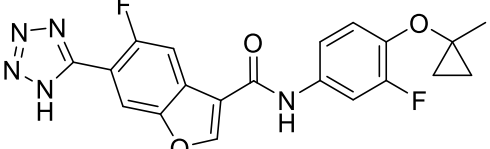
10 [0124] La Tabla 1 a continuación describe los compuestos descritos en el presente documento.

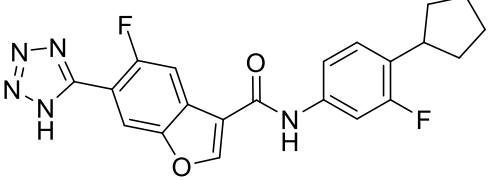
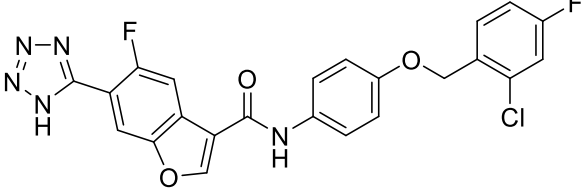
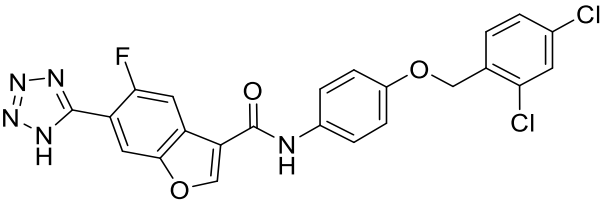
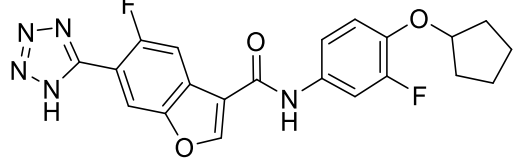
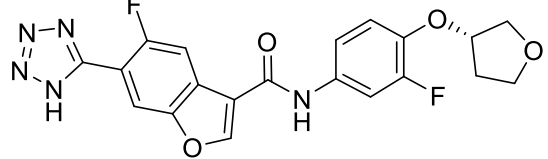
Tabla 1

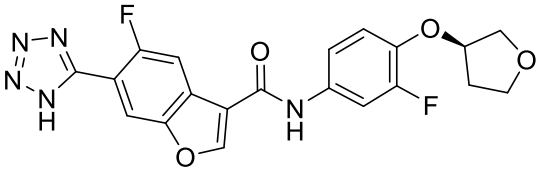
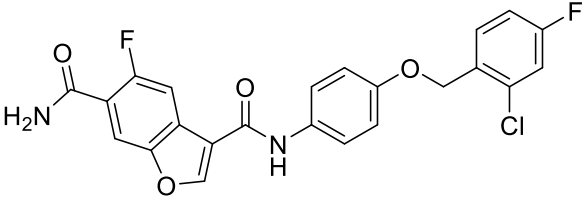
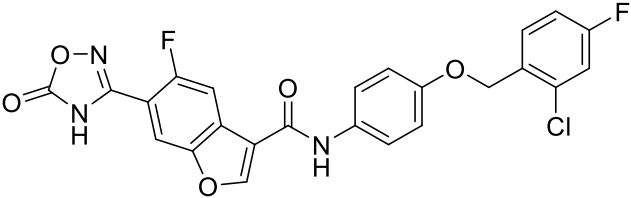
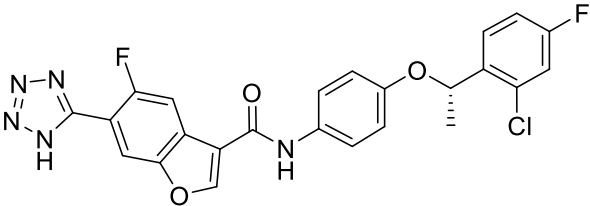
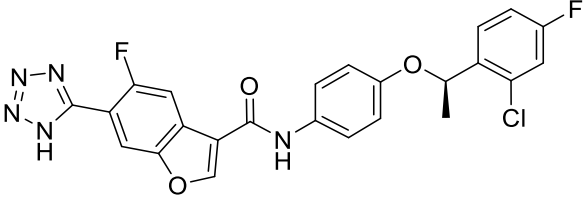
Comp. núm.	Estructura/Nombre
1-1	N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

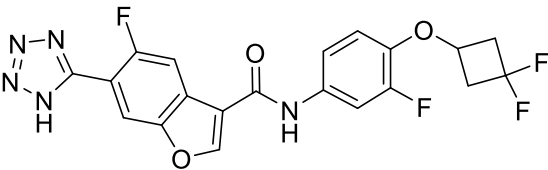
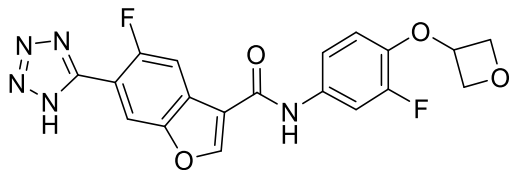
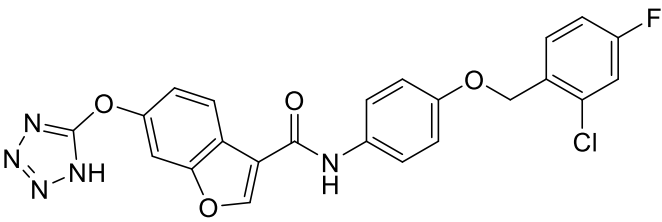
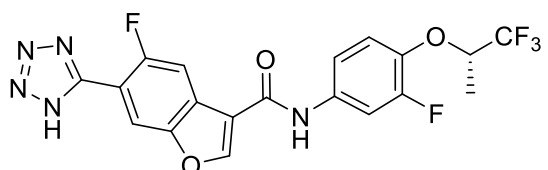
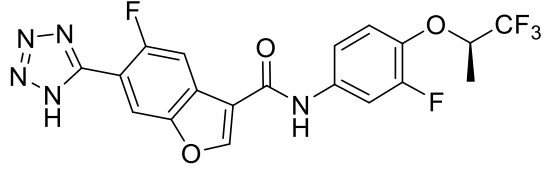
1-2	 N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-3	 Ácido 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxílico
1-4	 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida
1-5	 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi))-3-fluorofenilbenzofuran-3-carboxamida
1-6	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi))-3-fluorofenil-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

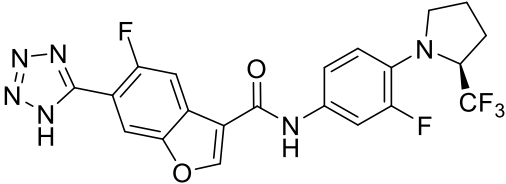
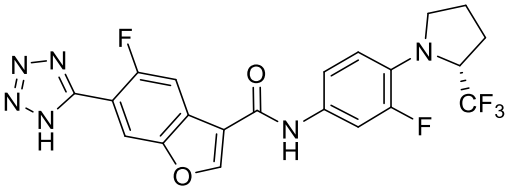
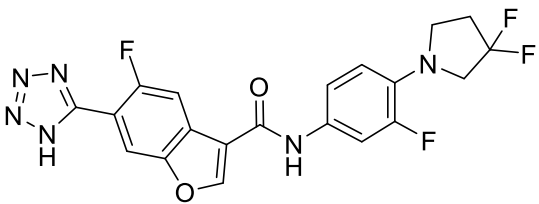
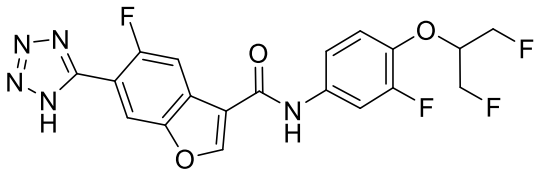
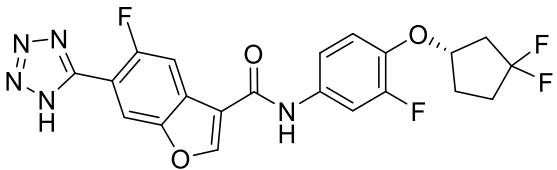
1-7	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-8	 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida
1-9	 N-(4-(ciclopentiloxi)-2,3-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-10	 N-(4-(ciclopentiloxi)-2,5-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-11	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

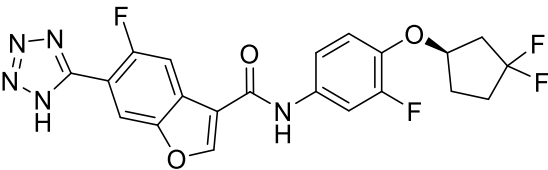
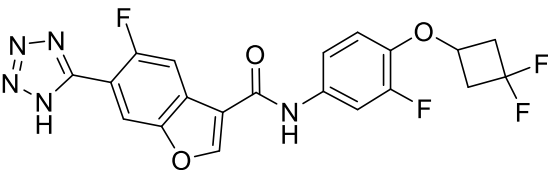
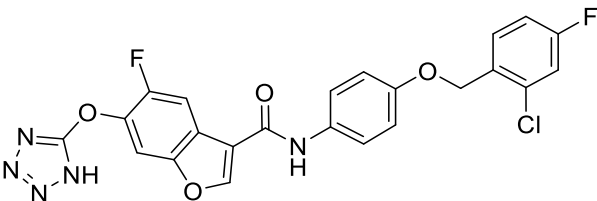
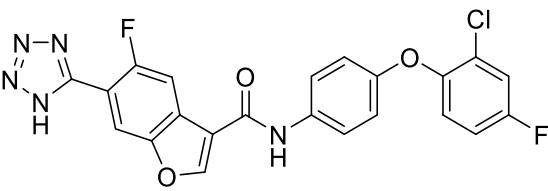
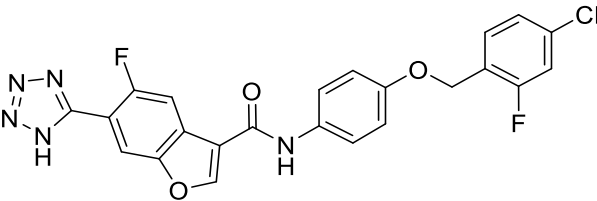
1-12	 N-(2-(ciclopentiloxi)-3,4-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-13	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-14	 N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-15	 N-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-16	 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

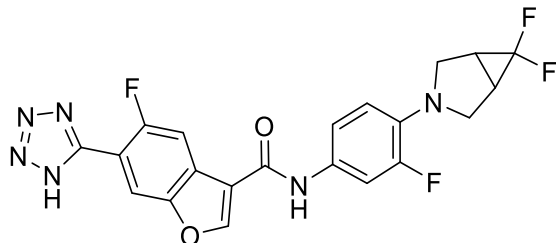
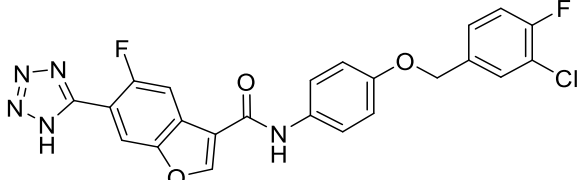
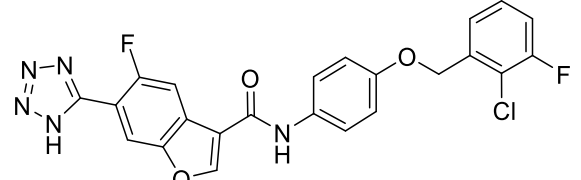
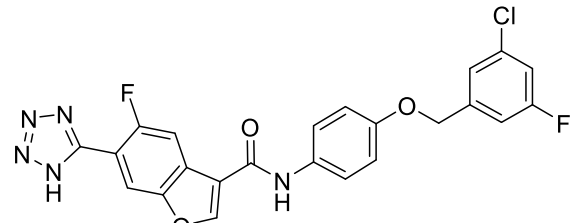
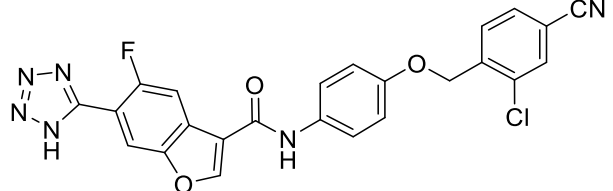
1-17	 N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-18	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-19	 N-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-20	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-21	 (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

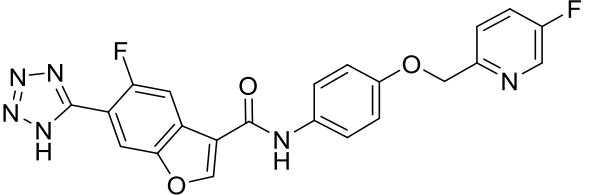
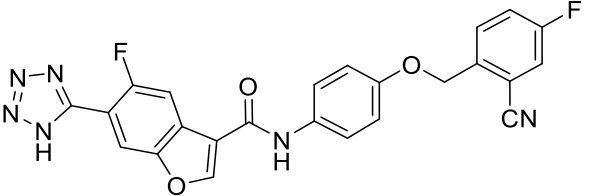
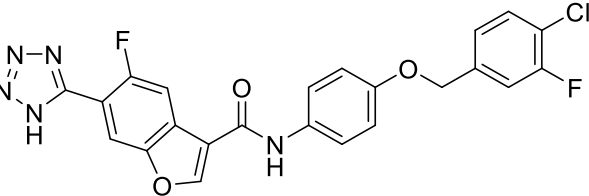
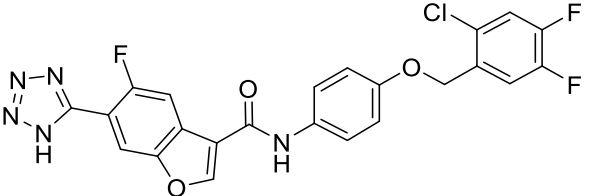
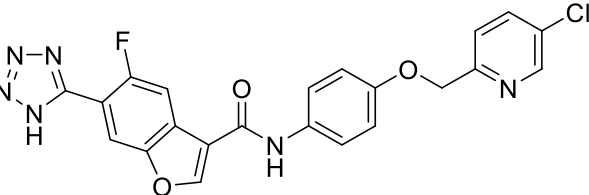
1-22	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-23	 N3-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluorobenzofuran-3,6-dicarboxamida
1-24	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-3-carboxamida
1-25	 (S)-N-(4-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-26	 (R)-N-(4-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

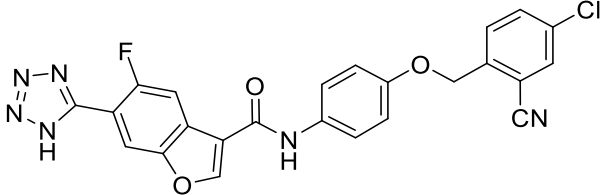
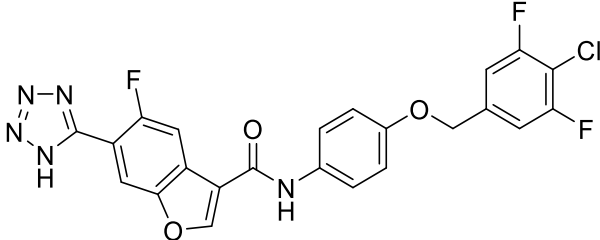
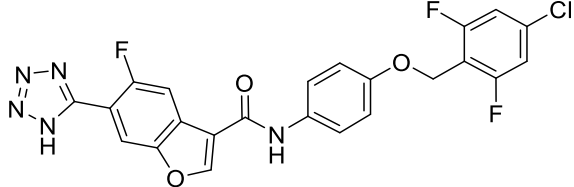
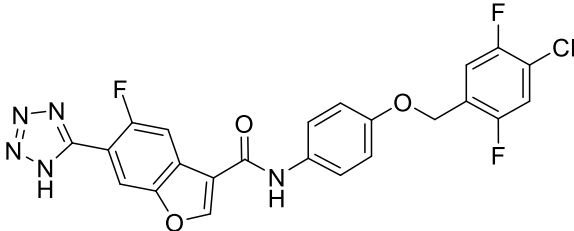
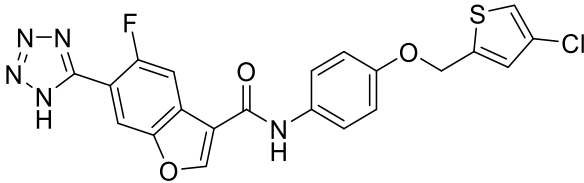
1-27	 N-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-28	 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-29	 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida
1-30	 (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-31	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

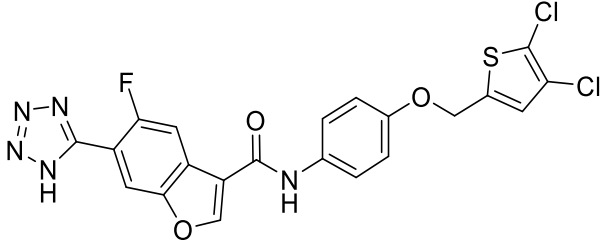
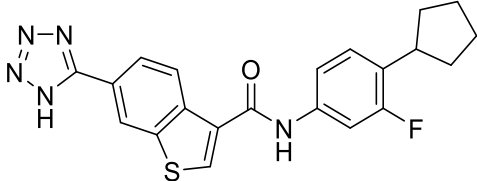
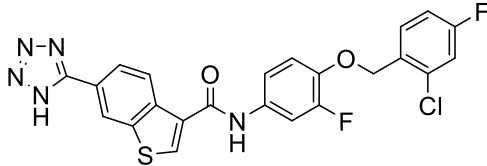
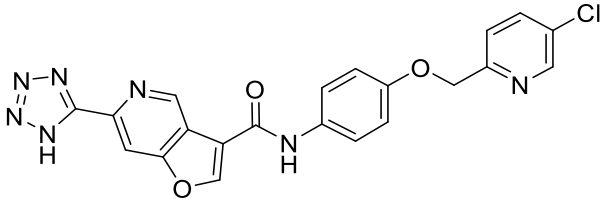
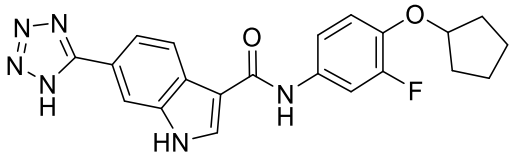
1-32	 (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-33	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-34	 N-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-35	 N-(4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-36	 (S)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

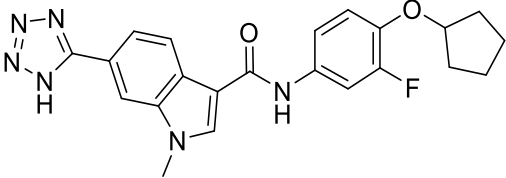
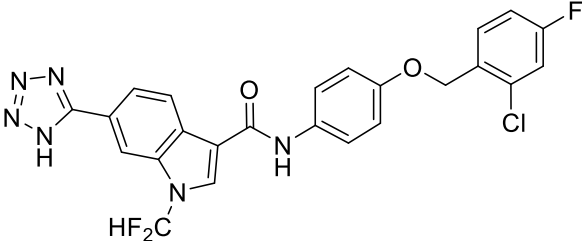
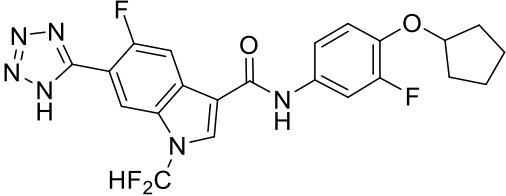
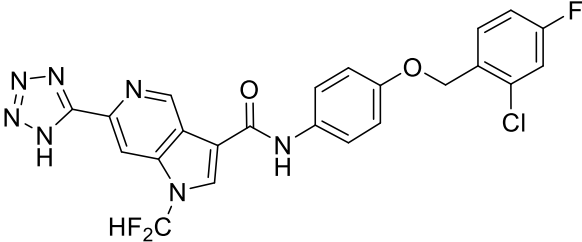
1-37	 (R)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-38	 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluorofenil)-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida
1-39	 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida
1-40	 N-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-41	 N-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

1-42	 N-(4-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-yl)benzofuran-3-carboxamida
1-43	 N-(4-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-44	 N-(4-((2-cloro-3-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-45	 N-(4-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-46	 N-(4-((2-cloro-4-cianobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

1-47	 5-fluoro-N-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-48	 N-(4-((2-ciano-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-49	 N-(4-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-50	 N-(4-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-51	 N-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

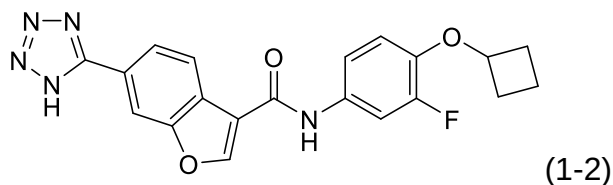
1-52	 N-(4-((4-cloro-2-cianobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-53	 N-(4-((4-cloro-3,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-54	 N-(4-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-55	 N-(4-((4-cloro-2,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-56	 N-(4-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

1-57	 N-(4-((4,5-diclorotiofen-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida
1-58	 N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida
1-59	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida
1-60	 N-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)furo[3,2-c]piridin-3-carboxamida
1-61	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

1-62	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-1-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida
1-63	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-1-(difluorometil)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida
1-64	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-1-(difluorometil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-carboxamida
1-65	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-1-(difluorometil)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carboxamida

[0125] Cabe destacar que, para los compuestos descritos en la Tabla 1 anterior, la estereoquímica representada para los compuestos 1-25, 1-26, 1-30, 1-31, 1-36 y 1-37 se asignó arbitrariamente como R o S.

Ejemplo 1: N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: preparación de 1-ciclobutoxi-2-fluoro-4-nitrobenceno

[0126] A una solución de ciclobutanol (3,399 g, 47,14 mmol) en THF (100 ml) se le añadió KO^tBu (5,290 g, 47,14 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se trató con 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (5 g, 31,43 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 4 horas. Se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, rendimiento del 50 %). LCMS (M+H)⁺: 212,1.

Etapa 2: preparación de 4-ciclobutoxi-3-fluoroanilina

[0127] A una solución de 1-ciclobutoxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (4,5 g, 21 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (4,5 g, 1,0 eq.) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 2 h. Después se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (3,4 g, rendimiento del 85 %). LCMS (M+H)⁺: 182,0.

Etapa 3: preparación de 6-bromo-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida

[0128] A una solución de ácido 6-bromobenzofuran-3-carboxílico (300 mg, 1,24 mmol) y 4-ciclobutoxi-3-fluoroanilina (226 mg, 1,24 mmol, 1 eq.) y HATU (568 mg, 1,49 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (483 mg, 3,73 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con agua. Luego, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo al 15 %-50 %) para obtener el compuesto del título como sólido marrón (440 mg, 68,9 %). LCMS (M+H)⁺: 404,1.

Etapa 4: preparación de 6-ciano-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida

[0129] La solución de 6-bromo-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida (440 mg, 1,09 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (153 mg, 1,31 mmol) y Zn (14,2 mg, 218 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (99,6 mg, 109 μmol) y dppf (121 mg, 218 μmol) en DMA (10 ml) se agitaron a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua.

5 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo al 15 %-50 %) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (220 mg, 41,9 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 351,3.

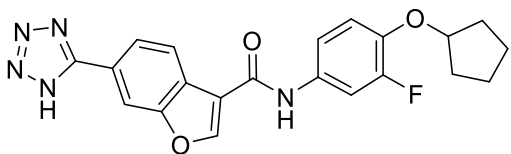
10 Etapa 5: preparación de N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

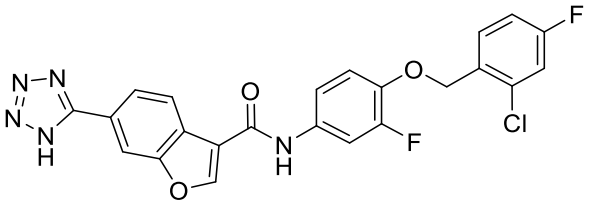
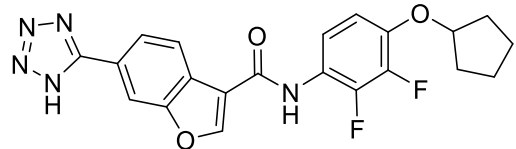
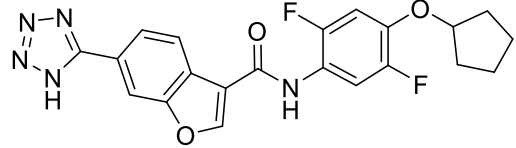
[0130] A una solución de 6-ciano-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida (90 mg, 0,26 mmol) y Bu_2SnO (32 mg, 0,13 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota TMSN_3 (88,8 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 . La reacción se

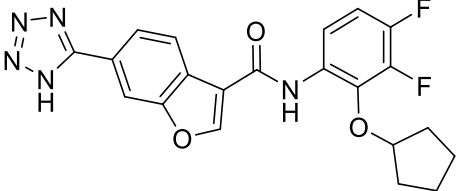
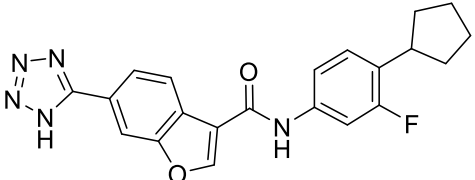
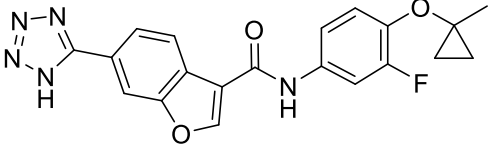
15 enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante columna XBridge Prep OBD C18, columna 30×150 mm 5 μm (eluyente: acetonitrilo del 18 % al 48 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (37,6 mg, 37 % de rendimiento). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 394,0. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 13,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,80 – 4,65 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 1H).

20

[0131] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 1:

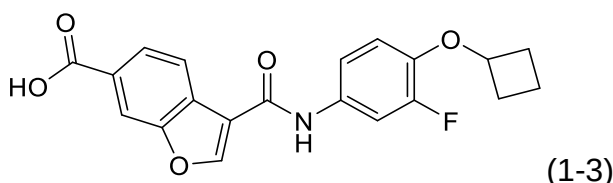
Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS ($\text{M}+\text{H}^+$)	^1H NMR
1-1	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	408,1	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 2H), 8,07 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 13,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$, 1H),

			7,15 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 4H), 1,72 - 1,53 (m, 2H). No se observó NH.
1-6	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	482,0	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 13,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).
1-9	 N-(4-(ciclopentiloxi)-2,3-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	426,1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 - 8,20 (m, 1H), 8,06 - 8,08 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 4,93 - 4,96 (m, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 2H), 1,60 - 1,79 (m, 6H), no se observó NH.
1-10	 N-(4-(ciclopentiloxi)-2,5-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-	426,1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m,

	carboxamida		1H), 7,09 (s, 1H), 4,90 - 4,94 (m, 1H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 4H), 1,50 - 1,61 (s, 2H).
1-12	 N-(2-(ciclopentiloxi)-3,4-difluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	426,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,94 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 - 8,25 (m, 1H), 8,06 - 8,09 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,49 (s, 2H), no se observó NH.
1-14	 N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	392,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,43 (m, 6H), no se observó NH.
1-15	 N-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	394,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m,

			1H), 7,34 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,14 (brs, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,02 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,72 (m, 2H).
--	--	--	--

Ejemplo 2: ácido 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxílico



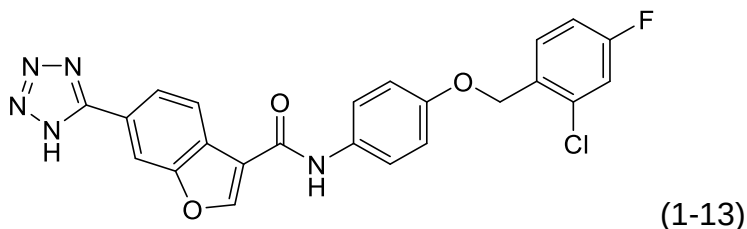
Etapas 1: preparación de 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxilato de etilo

- 5 **[0132]** A una solución de 6-ciano-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida (100 mg, 285 μ mol) en EtOH (5 ml) se añadió SOCl_2 (1,02 g, 8,56 mmol, 30 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (52 mg, rendimiento del 46 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 398,0.
- 10

Etapas 2: preparación del ácido 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxílico

- 15 **[0133]** A una solución de 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxilato de etilo (52 mg, 0,13 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (3/1/1, 5 ml) se le añadió hidróxido de litio (4,8 mg, 0,20 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se ajustó el pH a 5-6 añadiendo HCl 2 M. La reacción se concentró y el residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando una columna XBridge Prep OBD C18 de 150 mm x 30 mm x 5 μ m (eluyente: CH_3CN del 15 % al 45 % (v/v) y H_2O con 10 mmol/L de NH_4HCO_3) para obtener el compuesto del título como sólido blanco (19,6 mg, rendimiento del 40 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 370,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 2H), 2,13 – 1,94 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 1H).
- 20

Ejemplo 3: N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: preparación de 2-cloro-4-fluoro-1-((4-nitrofenoxi)metil)benceno

- 5 **[0134]** A una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (2 g, 0,01 mmol) en THF (50 ml) se añadió (2-cloro-4-fluorofenil)metanol (2 g, 0,01 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y luego se trató con KO^tBu (2 g, 0,02 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se recrystalizó con disolvente de DCM/PE para obtener el compuesto del título como sólido blanco (4 g, rendimiento del 60 %).
- 10

Etapa 2: preparación de 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina

- 15 **[0135]** A una solución de 2-cloro-4-fluoro-1-((4-nitrofenoxi)metil)benceno (2 g, 0,02 mol) en EtOH/H₂O (6:1, 70 ml) se añadió Fe en polvo (2 g, 5 eq.) y NH₄Cl (4 g, 10 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto como sólido marrón (1,5 g, rendimiento del 70 %). CMS (M+H)⁺: 251,9.

- 20 **Etapa 3: preparación de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo**

- [0136]** A una solución de 6-cianobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 7,4 mmol) y Bu₂SnO (1,1 g, 4,5 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió gota a gota TMSN₃ (2,6 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N₂. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM al 17 %) para obtener el compuesto del título (1,6 g, 83 %) en forma de sólido amarillo. LCMS
- 25

(M+H)⁺: 259,1.

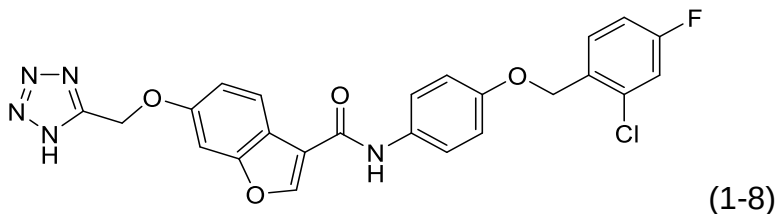
Etapas 4: preparación de ácido 6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico

[0137] A una solución de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (250 mg, 968 µmol) en THF/MeOH/H₂O (10 ml, v/v/v=3/1/1) se añadió LiOH (46,4 mg, 1,94 mmol) a 0 °C. Luego la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El pH de la reacción se ajustó a ~7 añadiendo HCl 1 M. Tras eliminar el disolvente volátil, el residuo se purificó mediante columna C18 (eluyente: CH₃CN del 10 % al 30 % (v/v) y H₂O con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (205 mg, 85 %). LCMS (M+H)⁺: 231,0.

Etapas 5: preparación del ácido 3-((4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)carbamoil)benzofuran-6-carboxílico

[0138] A una solución de ácido 6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (150 mg, 652 µmol), 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina (164 mg, 652 µmol, 1 eq.) y HATU (297 mg, 782 µmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (253 mg, 1,95 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna Xselect CSH OBD, columna de 30 x 150 mm y 5 µm (eluyente: acetonitrilo del 44% al 74% (v/v) y agua con FA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (40,3 mg, rendimiento del 13,2 %). LCMS (M+H)⁺: 463,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 2H), 8,09 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 3H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), no se observó -NH.

Ejemplo 4: 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 6-(cianometoxi)benzofuran-3-carboxilato de metilo

[0139] A una solución de 6-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 7,8 mmol) y 2-

bromoacetonitrilo (1,1 g, 9,4 mmol, 1,2 eq.) en acetona (15 ml) se añadió K_2CO_3 (2,2 g, 16 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (1,08 g, rendimiento del 53 %).

Etapas 2: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)benzofuran-3-carboxilato de metilo

[0140] A una solución de 6-(cianometoxi)benzofuran-3-carboxilato de metilo (1 g, 4 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió $TMSN_3$ (1 g, 0,01 mmol, 3 eq.) y Bu_2SnO (0,5 g, 2 mmol, 0,5 eq.). Después de retirar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 , se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (1 g, rendimiento del 80 %). LCMS (M+H)⁺: 275,0.

Etapas 3: preparación del ácido 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)benzofuran-3-carboxílico

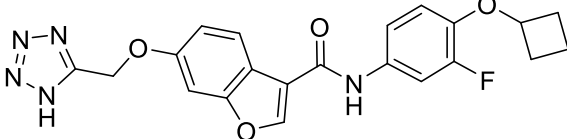
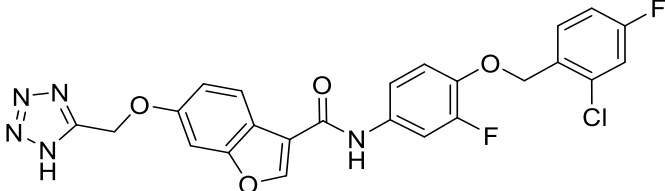
[0141] A una solución de 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)benzofuran-3-carboxilato de metilo (900 mg, 3,28 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (3/1/1, 5 ml) se añadió hidróxido de litio (157 mg, 6,56 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se ajustó el pH a 5-6 añadiendo HCl 2 M. La reacción se concentró y el residuo se purificó adicionalmente mediante columna de gel de sílice (eluyente: 15 % a 25 % (v/v) de DCM y MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (650 mg, rendimiento del 74,1 %). LCMS (M+H)⁺: 261,0.

Etapas 4: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida

[0142] A una solución de ácido 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)benzofuran-3-carboxílico (150 mg, 576 μ mol), 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina (145 mg, 576 μ mol, 1 eq.) y HATU (263 mg, 692 μ mol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (224 mg, 1,73 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

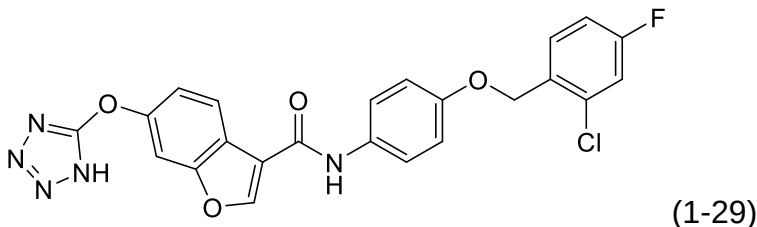
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 15 %-40 %) para obtener el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep OBD C18, columna 30×150 mm 5 µm (eluyente: acetonitrilo del 25 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24,0 mg, 8,33 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 494,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,13 (s, 2H).

10 [0143] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 4:

Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-4	 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-ciclobutoxi-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida	424,1	(300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,79 – 4,64 (m, 1H), 2,56 – 2,38 (m, 2H), 2,28 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,61 (m, 2H).
1-5		512,0	(300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,59 (m,

	6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)benzofuran-3-carboxamida		2H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,22 – 7,06 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,22 (s, 2H).
--	--	--	--

Ejemplo 5: 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 6-cianatobenzofuran-3-carboxilato de etilo

- 5 **[0144]** A una solución de 6-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,803 mmol) y BrCN (610,5 mg, 5,763 mmol, 1,2 eq.) en Et₂O (10 ml) se añadió Et₃N (972 mg, 9,606 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice para obtener el producto como sólido blanco (309 mg, rendimiento del 54,7 %).

Etapas 2: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)benzofuran-3-carboxilato de etilo

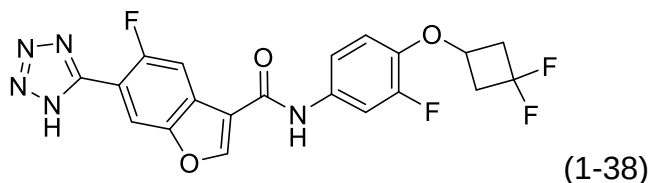
- [0145]** A una solución de 6-cianatobenzofuran-3-carboxilato de etilo (800 mg, 1,30 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TMSN₃ (448 mg, 3,89 mmol, 3 eq.) y Bu₂SnO (162 mg, 0,649 mmol, 0.5 eq.). Después de retirar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con nitrógeno. La
- 15 reacción se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N₂, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener
- 20 el compuesto del título como sólido blanco (261 mg, rendimiento del 73,3%).

Etapas 3: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida

[0146] A una solución de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (299 mg,

1,16 mmol) y 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina (350 mg, 1,39 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) se añadió AlMe_3 (100 mg, 1,39 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante columna C18 (eluyente: CH_3CN del 35 % al 55 % (v/v) y H_2O con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo claro (158 mg, 29,4 % de rendimiento). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 480,0. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 6,94 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), no se observó -NH.

Ejemplo 6: 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluorofenil)-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluoroanilina

[0147] El compuesto del título se preparó siguiendo la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 1. LCMS $(\text{M}-\text{H})^-$: 216,0.

Etapas 2: preparación de 5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

[0148] A una solución helada de 4-fluoro-3-metoxifenol (1,42 g, 10,0 mmol) en MeCN (50 ml) bajo N_2 se añadió en porciones cloruro de magnesio anhidro (1,90 g, 20,0 mmol). Después de añadir paraformaldehído sólido (2,10 g, 69,9 mmol) a la mezcla de reacción, se añadió gota a gota trietilamina (5,60 ml, 40,0 mmol). Se selló el matraz de reacción y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl 1 M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (1,54 g, 91 %) como sólido blancuzco. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 171,2.

Etapas 3: preparación de 5-fluoro-6-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

[0149] A una solución de 5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (3,5 g, 21 mmol) en DCM (10 ml) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,33 g, 2,1 mmol, 0,1 eq.) y 2-diazoacetato de etilo (4,7 g, 41 mmol,

2 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 30 min, se trató con H_2SO_4 (2,0 g, 21 mmol, 1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,9 g, 80 %).

Etapas 4: preparación de 5-fluoro-6-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

[0150] A una solución de 5-fluoro-6-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (3,9 g, 16 mmol) se añadió 3,3-difluorociclobutan-1-ol (4,1 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (2,9 g, rendimiento del 79 %). LCMS (M+H)⁺: 225,0.

Etapas 5: preparación de 6-cianato-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo

[0151] A una solución de 5-fluoro-6-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (600 mg, 2,66 mmol) y BrCN (338 mg, 3,19 mmol, 1,2 eq.) en Et_2O (10 ml) se añadió Et_3N (537 mg, 5,32 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (200 mg, rendimiento del 30 %).

Etapas 6: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo

[0152] A una solución de 6-cianato-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo (350 mg, 1,39 mmol) y Bu_2SnO (173 mg, 697 μmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota TMSN_3 (482 mg, 4,18 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (250 mg, 62 %

de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 293,0.

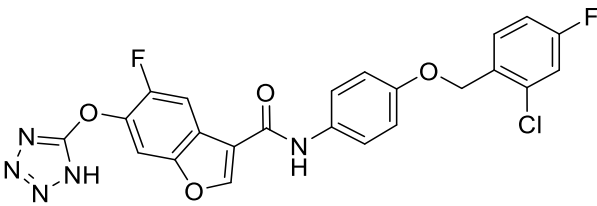
Etapa 7: preparación de ácido 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-5-fluorobenzofuran-3-carboxílico

[0153] A una solución de 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo (230 mg, 0,787 mmol) en THF/MeOH/H₂O (10 ml, v/v/v = 3/1/1) se añadió LiOH (94 mg, 3,94 mmol, 5 eq.) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de ajustar el pH a ~7, la reacción se concentró y se purificó directamente mediante una columna C18 (eluyente: CH₃CN del 10 % al 30 % (v/v) y H₂O con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título (150 mg, 72 %). LCMS (M+H)⁺: 264,9.

Etapa 8: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluorofenil)-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida

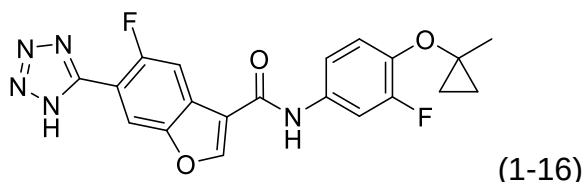
[0154] A una solución de ácido 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-5-fluorobenzofuran-3-carboxílico (130 mg, 492 µmol) y 4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluoroanilina (107 mg, 492 µmol, 1 eq.) en piridina (10 ml) se añadió EDCI (113 mg, 591 µmol, 1,2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (15,1 mg, 6,52 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 464,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 - 8,07 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,12 - 3,32 (m, 2H), 2,81 - 2,93 (m, 2H).

[0155] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 6:

Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-39	 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluorobenzofuran-	498,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 7,61-7,72 (m, 4H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H),

	3-carboxamida		5,10 (s, 2H). No se observaron 2 NH.
--	---------------	--	--------------------------------------

Ejemplo 7: 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(1-metilciclopropoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluoroanilina

5 **[0156]** El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 182,0.

Etapas 2: preparación de 5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído

10 **[0157]** A una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5 g, 0,03 mol) en DCM (50 ml) se añadió 2-cloro-6-metil-2-etoxi-2-oxoetano-1-diazonio (0,01 kg, 0,1 mol, 4 eq.). Después de eliminar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con N₂. La mezcla de reacción se trató con BF₄•OEt₂ (0,5 g, 3 mmol, 0,1 eq.) a 0 °C y se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de N₂. Tras eliminar el solvente volátil, el residuo se trató con H₂SO₄. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, se inactivó cuidadosamente con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (3,5 g, rendimiento del 50 %).

Etapas 3: preparación de 5-fluoro-6-metoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

20 **[0158]** La mezcla de reacción de 6-cloro-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1 g, 4 mmol) y Zn(CN)₂ (0,6 g, 5 mmol) y Zn (0,05 g, 0,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,4 g, 0,4 mmol) y dppf (0,5 g, 0,8 mmol) en DMF (30 ml) se desgasificó burbujeando con N₂ durante 5 min y se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N₂. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A 25 continuación, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (720 mg, 70 % de rendimiento).

Etapa 4: preparación de 5-fluoro-6-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo

[0159] A una solución de 6-ciano-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo (900 mg, 3,86 mmol) y Bu_2SnO (480 mg, 1,93 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota TMSN_3 (1,33 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM al 5 %-20 %) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (810 mg, rendimiento del 71 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 277,1.

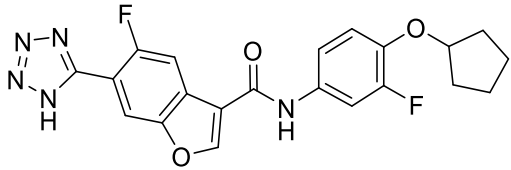
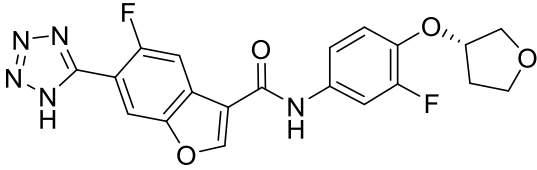
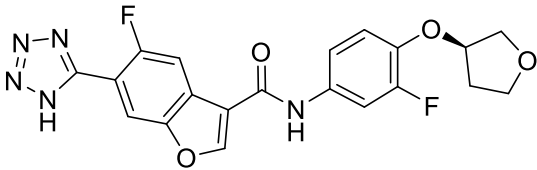
Etapa 5: preparación de 6-cianato-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo

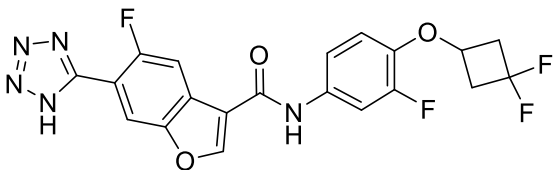
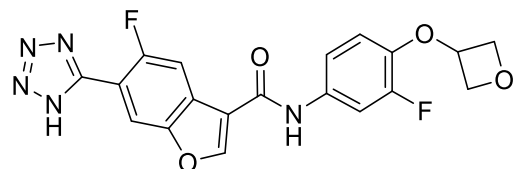
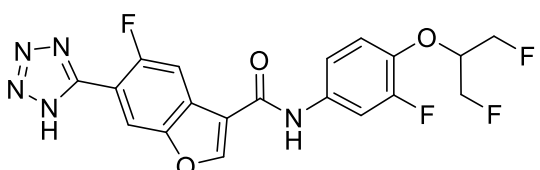
[0160] A una solución de 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (770 mg, 2,79 mmol) en THF/ H_2O (10 ml, v/v=3/1) se añadió LiOH (134 mg, 5,58 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción, se ajustó su pH a ~7. La reacción se concentró para obtener el compuesto del título (700 mg, 79 % de rendimiento) que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 249,0.

Etapa 6: preparación de 6-((1H-tetrazol-5-il)oxi)-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo

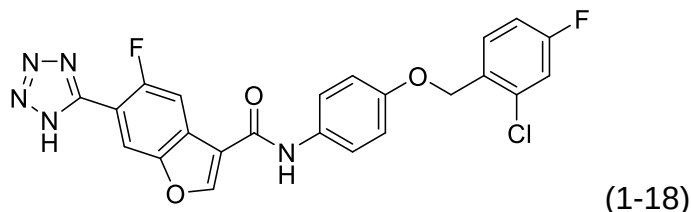
[0161] A una solución de ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (200 mg, 806 μmol) y 3-fluoro-4-(1-metilciclopropoxi)anilina (146 mg, 806 μmol , 1 eq.) y HATU (367 mg, 967 μmol , 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (312 mg, 2,42 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 30 % al 50 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna Xselect CSH OBD C18, 30×150 mm 5 μm (eluyente: acetonitrilo del 40 % al 66 % (v/v) y agua con TFA al 0,05 %) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo claro (45,6 mg, 13,7 % de rendimiento). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 412,0. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,23 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,01 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,72 (m, 2H), no se observó -NH.

[0162] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 7:

Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-20	 N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	426,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,4, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 10,2, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 9,3, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,88 - 1,64 (m, 4H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), no se observaron 2 NH.
1-21	 (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	428,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,04 - 3,68 (m, 4H), 2,31 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), no se observó NH.
1-22	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	428,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 3,94 - 3,73 (m, 4H), 2,29 -

			2,13 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), no se observó NH.
1-27	 N-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	448,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,47 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,73 (m, 1H), 3,32 - 3,07 (m, 2H), 2,87 - 2,65 (m, 2H), no se observó NH.
1-28	 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	414,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,38 - 5,24 (m, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), no se observó NH.
1-35	 N-(4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	436,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,73 (m, 3H), 4,73 - 4,58 (m, 2H), no se observó NH.

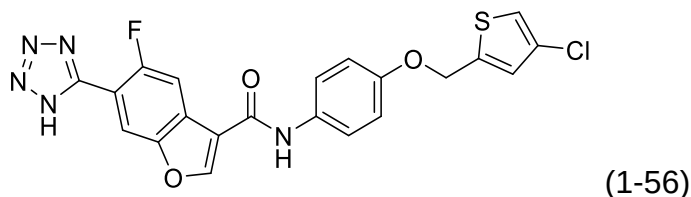
Ejemplo 8: N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: preparación de N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0163] A una solución de ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (200 mg, 806 μmol) y 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina (203 mg, 806 μmol , 1 eq.) en piridina (10 ml) se añadió EDCI (185 mg, 967 μmol , 1,2 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (108,3 mg, 27,4 % de rendimiento). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 482,0. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), no se observó -NH.

Ejemplo 9: N-(4-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapa 1: preparación de 4-cloro-2-((4-nitrofenoxi)metil)tiofeno

[0164] A una solución de (4-clorotiofen-2-il)metanol (500 mg, 3,36 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (712 mg, 5,05 μmol , 1,5 eq.) en THF (10 ml) se añadió t- BuOK (566 mg, 5,05 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (800 mg, rendimiento del 88,2 %).

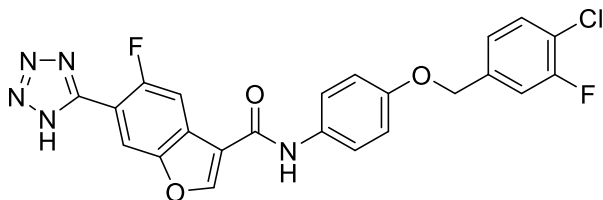
Etapas 2: preparación de 4-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)anilina

[0165] A una solución de 4-cloro-2-((4-nitrofenoxi)metil)tiofeno (750 mg, 2,78 mmol) en EtOH/H₂O (4:1, 12,5 ml) se añadió NH₄Cl (1,5 g, 27,8 mmol, 10 eq.) y Fe (0,78 g, 13,9 mmol, 5 eq.). Después de eliminar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con N₂. La reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo N₂. Se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (600 mg, rendimiento del 90 %). LCMS (M+H)⁺: 240,0.

Etapas 3: preparación de N-(4-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0166] A una solución de ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (150 mg, 0,604 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-((4-clorotiofen-2-il)metoxi)anilina (174 mg, 0,725 mmol, 1,2 eq.), HATU (275 mg, 0,725 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (234 mg, 1,81 mmol, 3 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep C18 OBD (eluyente: CH₃CN del 22 % al 47 % y H₂O con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título como sólido blanco (20,1 mg, 6,93 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 470,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (brs, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 5,25 (s, 2H).

Ejemplo 10: N-(4-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



(1-49)

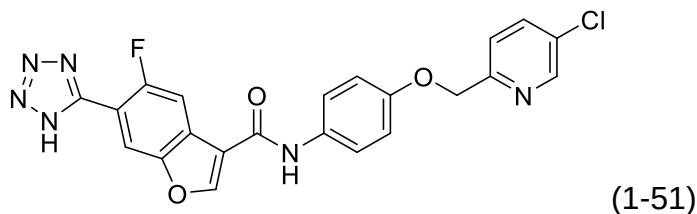
Etapas 1: preparación de 4-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)anilina

[0167] El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 251,9.

Etapas 2: preparación de N-(4-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0168] A una solución de 4-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)anilina (50 mg, 0,2 mmol), ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (49 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) y HATU (91 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (77 mg, 0,6 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó mediante columna XBridge Prep C18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l NH₄HCO₃), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min; gradiente: 30 % de B a 60 % de B en 7 min para obtener el compuesto del título como sólido blanco (11,9 mg, 12,0 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 482,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 10,3, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 5,13 (s, 2H).

Ejemplo 11: N-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)anilina

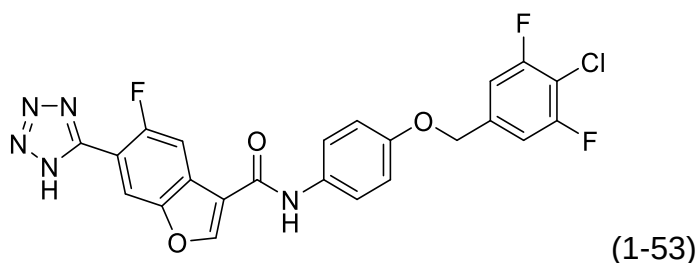
[0169] El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 235,2.

Etapas 2: preparación de N-(4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0170] A una solución de 4-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)anilina (50 mg, 0,21 mmol), ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (53 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) y HATU (97 mg, 0,26 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (82 mg, 0,64 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna inversa C18 (eluyente: acetonitrilo del 30 % al 50 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 ml/min; gradiente: 45 % de B a 65 % de B en 10 min para obtener el compuesto del título como sólido blanco (13,9 mg, 14 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 465,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 - 6,96 (m, 3H), 5,19 (s, 2H).

Ejemplo 12: N-(4-((4-cloro-3,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-((4-cloro-3,5-difluorobencil)oxi)anilina

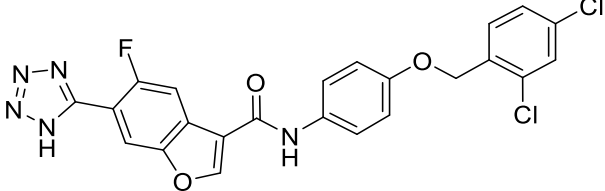
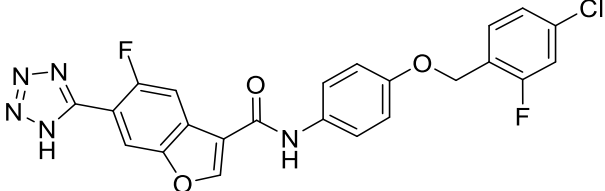
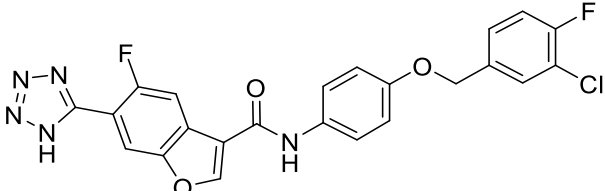
[0171] El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 270,1.

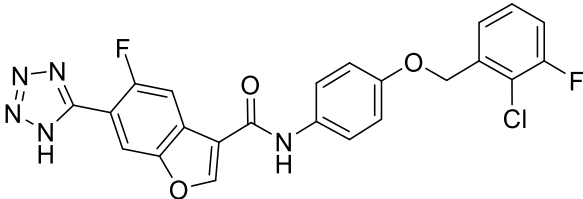
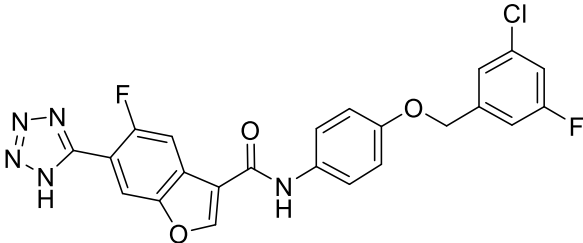
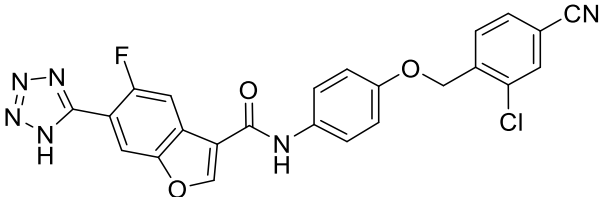
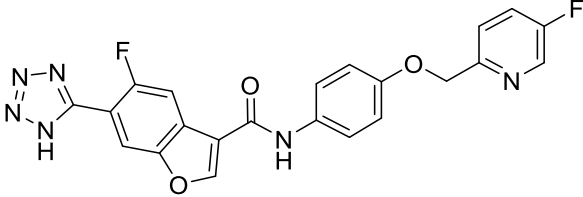
Etapas 2: preparación de N-(4-((4-cloro-3,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

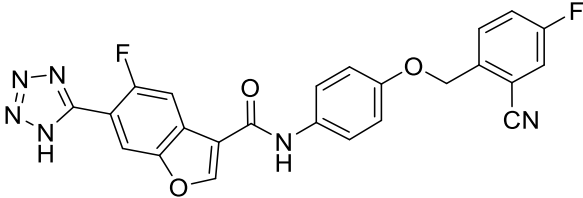
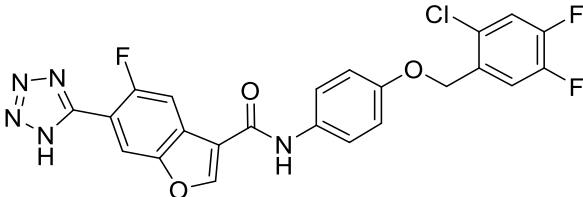
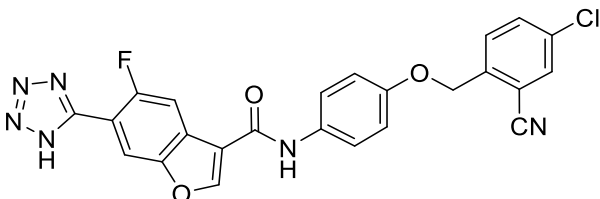
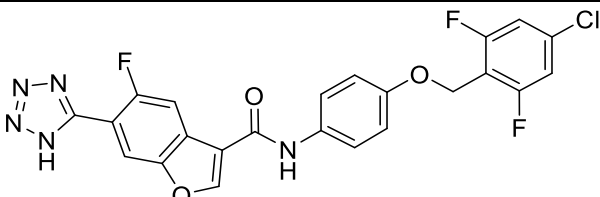
[0172] A una solución de 4-((4-cloro-3,5-difluorobencil)oxi)anilina (50 mg, 0,19 mmol), ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (46 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) y HATU (85 mg, 0,22 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (72 mg, 0,56 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna inversa C18 (eluyente: acetonitrilo del 30 % al 50 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep C18 OBD, 30*100 mm, 5 µm; fase

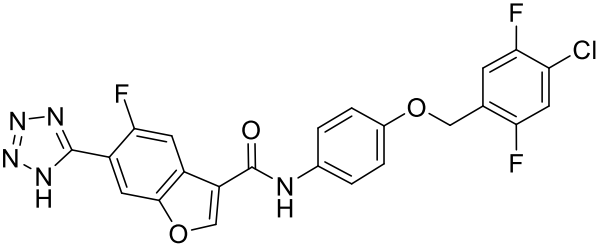
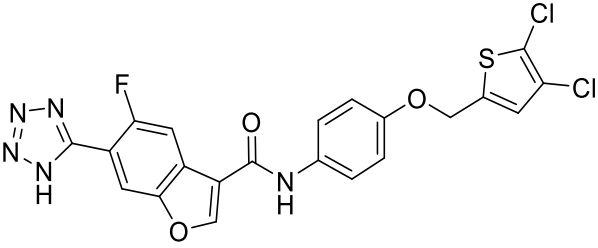
móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 60 ml/min; gradiente: 30 % de B a 53 % de B en 9 min para obtener el compuesto del título como sólido blanco (14,2 mg, 15 % de rendimiento). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 500,0. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,16 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,19 - 6,94 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).

[0173] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 12:

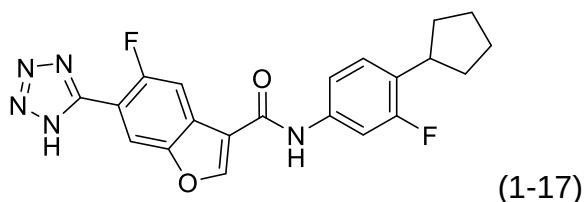
Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	¹ H NMR
1-19	 N-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	498,0	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 4H), 7,51 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 5,16 (s, 2H).
1-41	 N-(4-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	482,0	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,72 – 7,55 (m, 3H), 7,50 (dd, $J = 10,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), no se observaron 2 NH.
1-43	 N-(4-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-	482,0	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,58 – 7,41 (m, 2H), 7,13 – 7,03

	carboxamida		(m, 2H), 5,13 (s, 2H), no se observó NH.
1-44	 N-(4-((2-cloro-3-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	482,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,72- 7,64 (m, 2H), 7,53 – 7,37 (m, 3H), 7,14 – 7,02 (m, 3H), 5,21 (s, 2H).
1-45	 N-(4-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	482,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,27 (m, 3H), 7,22 – 6,96 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).
1-46	 N-(4-((2-cloro-4-cianobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	489,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 – 8,12 (m, 2H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), no se observó NH.
1-47	 5-fluoro-N-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	449,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,86 –

	il)metoxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida		7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 3H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), no se observó NH.
1-48	 N-(4-((2-ciano-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	473,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,74 – 7,60 (m, 3H), 7,21 – 7,00 (m, 3H), 5,23 (s, 2H).
1-50	 N-(4-((2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	500,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,65 (m, 5H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 5,12 (s, 2H).
1-52	 N-(4-((4-cloro-2-cianobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	489,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 2H), 7,90 – 7,73 (m, 3H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,14 – 6,95 (m, 3H), 5,25 (s, 2H).
1-54	 N-(4-((4-cloro-2,6-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	500,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,55 –

	5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida		7,42 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), no se observó NH.
1-55	 N-(4-((4-cloro-2,5-difluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	500,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 4H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), no se observó NH.
1-57	 N-(4-((4,5-diclorotiofen-2-il)metoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	503,9	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), no se observó NH.

Ejemplo 13: N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 1-(ciclopent-1-en-1-il)-2-fluoro-4-nitrobenceno

- 5 **[0174]** A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenceno (1 g, 5 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (3:1, 12 ml) se añadió 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,9 g, 5 mmol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (0,3 g, 0,5 mmol, 0,1 eq.) y K₂CO₃ (1 g, 9 mmol, 2 eq.). Después de eliminar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con N₂. La reacción se agitó a 110 °C durante 30 min bajo N₂. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se

inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto como sólido blanco (800 mg, rendimiento del 60 %).

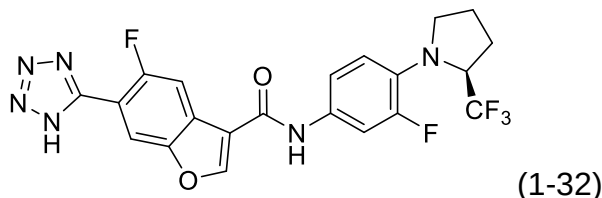
5 **Etapas 2: preparación de 4-ciclopentil-3-fluoroanilina**

[0175] A una solución de 1-(ciclopent-1-en-1-il)-2-fluoro-4-nitrobenceno (800 mg, 3,86 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C húmedo (400 mg, 0,5 eq.) a temperatura ambiente. Después de eliminar el aire del matraz de reacción, se volvió a llenar con N₂. Después de repetir el proceso anterior tres veces, el matraz de reacción se volvió a llenar con H₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto bruto (650 mg, 88 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (M+H)⁺: 180,1.

Etapas 3: preparación de N-(4-ciclopentilo-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

15 **[0176]** A una solución de ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (200 mg, 806 µmol) y 4-ciclopentil-3-fluoroanilina (144 mg, 806 µmol, 1 eq.) y HATU (367 mg, 967 µmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (312 mg, 2,42 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (40,1 mg, 11,9 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 410,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (brs, 1H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,49 (m, 6H).

Ejemplo 14: (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de (S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidina

[0177] A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenceno (1 g, 5 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (0,6 g, 5 mmol), XPhos Pd G3 (0,4 g, 0,5 mmol), XPhos (0,2 g, 0,5 mmol) y Cs₂CO₃ (3 g, 9 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blancuzco (1 g, rendimiento del 80 %). LCMS (M+H)⁺: 279,2.

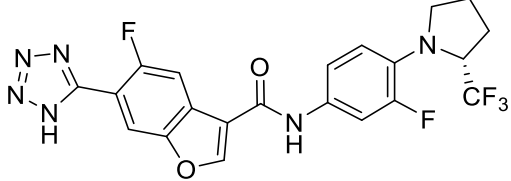
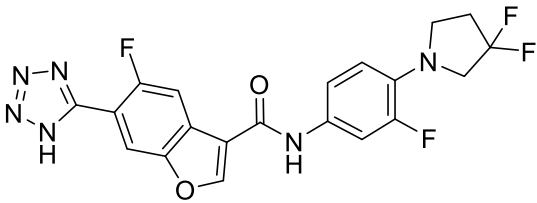
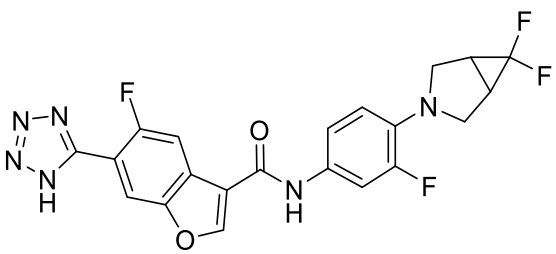
Etapas 2: preparación de (S)-3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)anilina

[0178] El compuesto del título se preparó siguiendo la etapa 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 249,1.

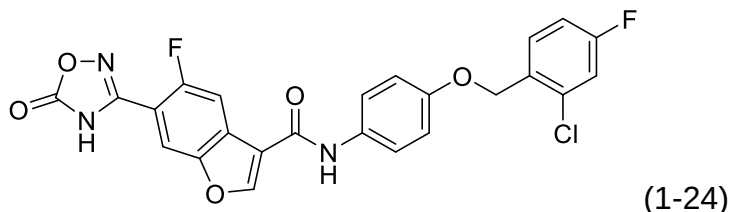
Etapas 3: preparación de (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0179] A una solución de 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (200 mg, 742 µmol) y (S)-3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)anilina (216 mg, 869 µmol, 1,5 eq.) en tolueno (10 ml) se añadió AlMe₃ (104 mg, 1,45 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N₂. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como sólido rosa (34,7 mg, 9,85 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 479,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 15,6, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,92 - 2,16 (m, 3H), no se observó -NH.

Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 14:

Comp. núm.	Estructura	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-33	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	479,1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 15,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,10 – 7,21 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,90 – 2,09 (m, 3H).
1-34	 N-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	447,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 15,6, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,21– 6,95 (m, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 3,72 (t, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H).
1-42	 N-(4-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	459,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 16,2, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 2H), no se observaron 2 NH.

Ejemplo 15: N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapla 1: preparación de N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-6-ciano-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida

[0180] A una solución de 6-ciano-5-fluorobenzofuran-3-carboxilato de etilo (150 mg, 640 μ mol) y 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)anilina (165 mg, 640 μ mol, 1 eq.) en tolueno (10 ml) se añadió AlMe_3 (57 mg, 788 μ mol, 1,2 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. Luego, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 35 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (84 mg, 30 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 439,0.

Etapla 2: preparación de (Z)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzofuran-3-carboxamida

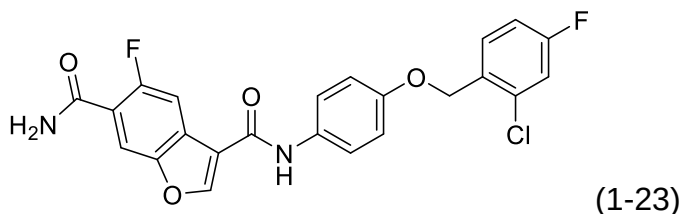
[0181] A una solución de $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (79 mg, 1,14 mmol, 2,5 eq.) y K_2CO_3 (94,5 mg, 684 μ mol, 1,5 eq.) en MeOH (10 ml) se añadió N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-6-ciano-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida (200 mg, 456 μ mol, 1 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blancuzco (200 mg, rendimiento del 65 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 472,0.

Etapla 3: preparación de N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzofuran-3-carboxamida

[0182] A una solución de (Z)-N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluoro-6-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzofuran-3-carboxamida (200 mg, 424 μ mol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (82,5 mg, 509 μ mol, 1,2 eq.) en dioxano (10 ml) se añadió DBU (71 mg, 466 μ mol,

1,1 eq.). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente bajo N₂. Una vez completada la reacción, se ajustó su pH a ~2 con HCl 2 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó mediante columna inversa C18 para obtener el compuesto del título como sólido blancuzco (37,7 mg, 17,5 % de rendimiento). LCMS (M-H)⁻: 495,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), no se observó -NH.

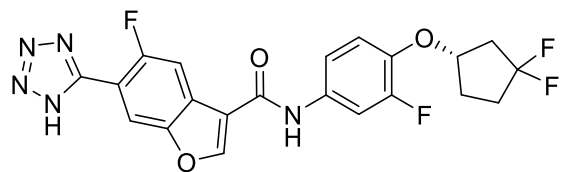
Ejemplo 16: N³-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluorobenzofuran-3,6-dicarboxamida



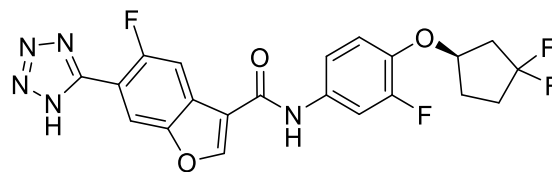
Etapas 1: preparación de N³-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-5-fluorobenzofuran-3,6-dicarboxamida

[0183] A una solución de N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)fenil)-6-ciano-5-fluorobenzofuran-3-carboxamida (120 mg, 273 μmol) en tolueno (10 ml) se añadieron (E)-acetaldehído oxima (16,2 mg, 273 μmol, 1 eq.) y Pd(AcO)₂ (6,14 mg, 27,3 μmol, 0,1 eq.) y PPh₃ (71,7 mg, 273 μmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N₂. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep OBD C18, columna 30×150 mm 5 μm (eluyente: acetonitrilo del 43 % al 68 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (32,4 mg, 25,7 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 457,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,63 (m, 6H), 7,55 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 5,14 (s, 2H).

Ejemplo 17: (S)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida y (R)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



(1-36),



(1-37)

5 Etapas 1: preparación de 4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluoroanilina

[0184] El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 232,2.

Etapas 2: preparación de (Rac)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

10 **[0185]** A una solución de ácido 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (280 mg, 1,13 mmol), 4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluoroanilina (287 mg, 1,24 mmol, 1,1 eq.) y HATU (514 mg, 1,35 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (437 mg, 3,38 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las

15 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó directamente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 25 % al 55 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (300 mg, 57,3 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 462,2.

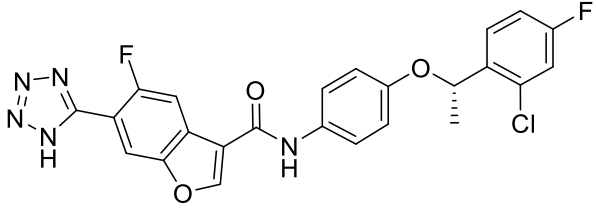
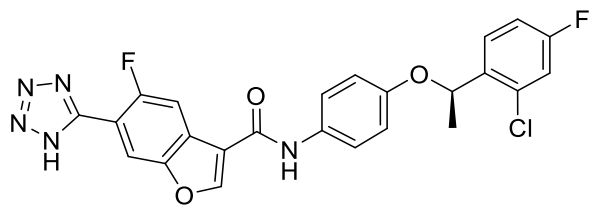
Etapas 3: preparación de (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida y (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

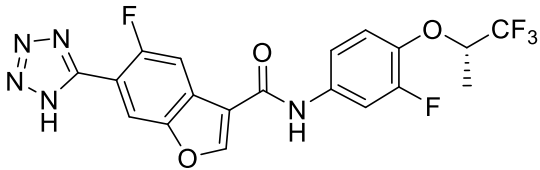
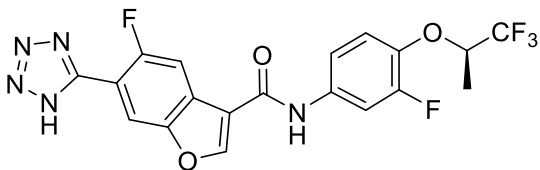
20 **[0186]** Una muestra de (Rac)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida (300 mg, 650 μmol) se purificó mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm (eluyente: Hex(TFA al 0,1%):EtOH=70:30) para obtener (S)-N-(4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida como sólido blancuzco (31,9 mg, 99,511 % de pureza, 99,7 % de ee) (2.º pico) y (R)-isómero (1.º pico). La estereoquímica se asignó arbitrariamente. (S)-isómero: LCMS (M+H)⁺: 462,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (s,

25

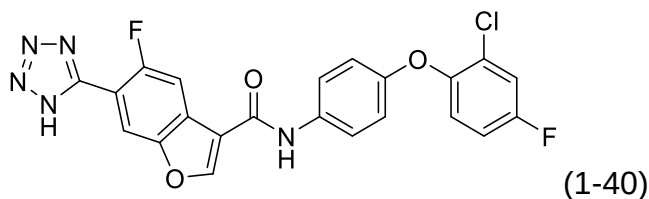
1H), 8,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 13,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 2,79 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,10 (m, 4H), 2,08 - 1,90 (m, 1H), no se observaron 2 -NH. (R)-isómero: LCMS (M+H)⁺: 462,0. 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 13,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,09 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), no se observaron 2 -NH.

[0187] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 17:

Comp. núm.	Estructura/Nombre	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-25	 (S)-N-(4-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	496,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), no se observaron 2 NH.
1-26	 (R)-N-(4-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	496,0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,69 - 5,57 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), no se observaron 2 NH.

1-30	 (S)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	454,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), no se observaron 2 NH.
1-31	 (R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida	454,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), no se observaron 2 NH.

Ejemplo 18: N-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)anilina

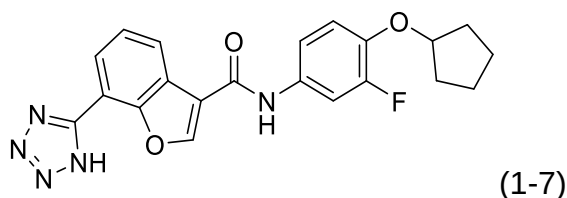
- 5 **[0188]** El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS (M-H)⁺: 238,1.

Etapas 2: preparación de N-(4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

- 10 **[0189]** A una solución de 5-fluoro-6-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (232 mg, 842 μmol) y 4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)anilina (200 mg, 842 μmol, 1 eq.) en tolueno (10 ml) se

añadió AlMe_3 (72,8 mg, 1,01 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna inversa C18 para obtener el compuesto del título como sólido blanco (42,3 mg, 10,7 % de rendimiento). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 468,0. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), no se observó 2 -NH.

Ejemplo 19: N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida



Etapas 1: preparación de 4-(ciclopentiloxi)-3-fluoroanilina

[0190] El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 1 y 2 del Ejemplo 1. LCMS ($\text{M}-\text{H}$)⁺: 195,9.

Etapas 2: preparación de 7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo

[0191] A una solución de 7-cianobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1 g, 4 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió TMSN_3 (2 g, 0,01 mmol, 3 eq.) y Bu_2SnO (0,5 g, 2 mmol, 0,5 eq.). Después de eliminar el aire del matraz de reacción al vacío, se volvió a llenar con nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título como sólido blanco (1,05 g, rendimiento del 80 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 259,0.

Etapas 3: preparación del ácido 7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico

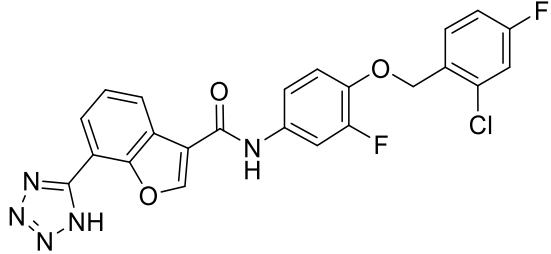
[0192] A una solución de 7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxilato de etilo (980 mg, 3,79 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (10 ml, v/v/v=3/1/1) se añadió LiOH (182 mg, 7,59 mmol) a 0 °C. A continuación, la solución se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción, se ajustó su pH a ~7. El producto bruto se

precipitó durante el ajuste del pH. El producto sólido se filtró, se recogió y se purificó mediante columna C18 (eluyente: CH₃CN del 25 % al 45 % (v/v) y H₂O con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 90 %). LCMS (M+H)⁺: 231,0.

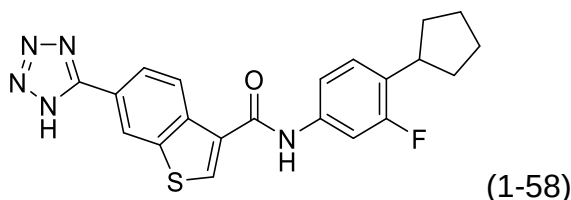
Etapa 4: preparación de N-(4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil)-7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxamida

[0193] A una solución de ácido 7-(1H-tetrazol-5-il)benzofuran-3-carboxílico (300 mg, 1,3 mmol), 4-(ciclopentiloxi)-3-fluoroanilina (254 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) y HATU (594 mg, 1,56 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (505 mg, 3,91 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM al 15 %-40 %) para obtener el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep OBD C18, columna 30×150 mm 5 µm (eluyente: acetonitrilo del 20 % al 50 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (97,7 mg, 18,2 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 408,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 4H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), no se observó NH.

[0194] Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Ejemplo 19:

Comp. núm.	Estructura	MS (M+H) ⁺	¹ H NMR
1-11	 N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-7-(1H-tetrazol-5-	482,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 13,6, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,51

	il)benzofuran-3-carboxamida		– 7,42 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).
Ejemplo	20:	N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida	



Etapas 1: preparación de 6-cianobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo

- 5 **[0195]** A una solución de 6-bromobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2,81 mmol) en DMA (10 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (394 mg, 3,37 mmol), Zn (36 mg, 561 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (257 mg, 281 μmol) y dppf (311 mg, 561 μmol) en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas
- 10 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo al 10 %-55 %) para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (500 mg, rendimiento del 73,2 %).

Etapas 2: preparación de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo

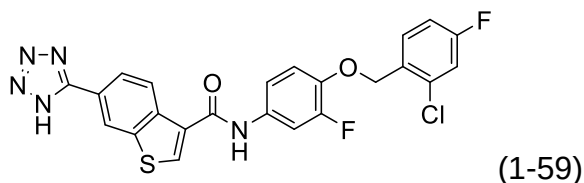
- 15 **[0196]** A una solución de 6-cianobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo (490 mg, 2,12 mmol) y Bu_2SnO (264 mg, 1,06 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota TMSN_3 (732 mg, 6,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h bajo N_2 . Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM al 5 %-20 %) para obtener el compuesto
- 20 del título como sólido blanco (490 mg, rendimiento del 83,5 %). LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$: 275,9.

Etapas 3: preparación de N-(4-ciclopentil-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida

- [0197]** A una solución de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo (220 mg, 802 μmol) y 4-ciclopentil-3-fluoroanilina (144 mg, 802 μmol , 1 eq.) en tolueno (10 ml) se añadió
- 25 AlMe_3 (69,4 mg, 962 μmol , 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h

bajo N₂. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna C18 (eluyente: CH₃CN del 35 % al 55 % (v/v) y H₂O con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna XBridge Prep OBD C18, columna 30×150 mm 5 µm (eluyente: acetonitrilo del 38 % al 58 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35,4 mg, 10,8 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 408,1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,89 – 1,47 (m, 6H), no se observó -NH.

Ejemplo 21: N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida



Etap 1: preparación de N-(4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)-6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida

[0198] A una solución de 6-(1H-tetrazol-5-il)benzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo (200 mg, 729 µmol) y 4-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-3-fluoroanilina (197 mg, 729 µmol, 1 eq.) en tolueno (10 ml) se añadió AlMe₃ (63,1 mg, 875 µmol, 1,2 eq.) a 0 °C. A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N₂. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM al 20 %-50 %) para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante columna C18 (eluyente: acetonitrilo del 25 % al 60 % (v/v) y agua con 10MMOL/L de NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (49,9 mg, 13,6 % de rendimiento). LCMS (M+H)⁺: 497,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd,

$J = 13,6, 2,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), $7,69 \text{ (dd, } J = 8,6, 6,3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7,62 - 7,47 \text{ (m, } 2\text{H})$, $7,38 - 7,27 \text{ (m, } 2\text{H})$, $7,11 \text{ (br, } 1\text{H})$, $5,21 \text{ (s, } 2\text{H})$.

Ejemplo 22: Ensayo indicador de luciferasa

[0199] Las células HEK293 transfectadas de forma estable con GPR35 humana se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con FBS al 10 % y 300 $\mu\text{g/ml}$ de Zeocin y 200 $\mu\text{g/ml}$ de Higromicina a 37 °C, CO₂ al 10 %. El día 1, las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio de crecimiento regular (DMEM/FBS al 10 %/300 $\mu\text{g/ml}$ de zeocina/200 $\mu\text{g/ml}$ de higromicina). Al día siguiente, el ADN del plásmido indicador de luciferasa con elemento sensible a YAP se transfectó en células utilizando lipofectamina 2000 (Invitrogen) según el protocolo del fabricante. Después de la transfección durante 6 horas, las células se trataron con compuestos de prueba en medio DMEM en ayunas (sin rojo fenol, sin FBS) a concentraciones de compuesto variables que oscilaban entre 10 μM y 169 pM en una forma diluida en serie 3 veces. Después de una incubación durante la noche, las actividades de luciferasa se midieron con el kit SteadyLite Plus (PerkinElmer) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La IC₅₀ se determinó ajustando los datos dosis-respuesta a una curva logística de cuatro parámetros mediante GraphPad Prism.

[0200] Los datos de IC₅₀ de la luciferasa figuran en la **Tabla 2**. El símbolo “+” indica que la IC₅₀ es superior a 1 mM. “++” indica IC₅₀ >100 nM, pero $\leq$ 1 mM. “+++” indica IC₅₀ $\leq$ 100 nM.

Tabla 2

Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)	Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)	Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)
1-1	+++	1-21	++ (parcial)	1-41	+++
1-2	+++	1-22	+	1-42	++
1-3	+	1-23	+	1-43	+++
1-4	+	1-24	+++	1-44	++
1-5	+	1-25	+	1-45	++
1-6	++	1-26	+	1-46	++
1-7	+	1-27	++	1-47	++ (parcial)
1-8	+	1-28	++	1-48	++ (parcial)

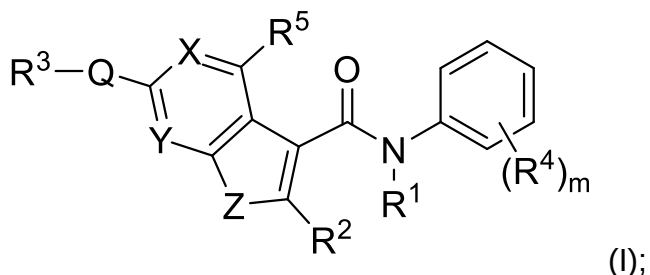
Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)	Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)	Comp. núm.	Indicador de luciferasa (IC ₅₀)
1-9	+	1-29	+	1-49	+++
1-10	+++ (parcial)	1-30	+++	1-50	++
1-11	+	1-31	++	1-51	+++
1-12	+	1-32	++	1-52	++
1-13	+++	1-33	++	1-53	+++
1-14	+++	1-34	+++	1-54	++
1-15	+++	1-35	++	1-55	++
1-16	+++	1-36	+++	1-56	+++
1-17	+++	1-37	+++	1-57	++
1-18	+++	1-38	+++	1-58	+++
1-19	++	1-39	++		
1-20	+++	1-40	++		

[0201] Si bien en el presente documento se han mostrado y descrito modalidades preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas modalidades se proporcionan a modo de ejemplo únicamente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención.

- 5 Se entenderá que, en la práctica de la invención, se pueden emplear varias alternativas a las modalidades de la invención que se describieron en el presente documento. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean abarcados por estas.

10 MODALIDADES NUMERADAS ADICIONALES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X se selecciona de CR⁶ y N;

Y se selecciona de CR¹² y N;

5 Z se selecciona de -O-, -S- y -NR⁸-;

Q está ausente o se selecciona de:

- W-, -O-, -O-W-, - W-O-, -S-, -S-W-, - W-S-, -NR¹⁰- W-, - W-NR¹⁰-, -C(O)-, -
C(O)N(R¹⁰)-, -N(R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰) -, -OC(O)N(R¹⁰)-, -
N(R¹⁰)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -P(O)₂O-;

10 m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R¹ se selecciona de:

hidrógeno;

15 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y
heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a
10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

20 carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -
OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo
25 C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo
C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R² se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN;

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹;

R³ se selecciona de:

carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹; y

en donde si Q es -W-, entonces R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂ y -CN; y

cada R^4 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

5 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

10 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^5 se selecciona de:

20 hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

R^6 se selecciona de:

25 hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

30 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

$N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

5 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^8 se selecciona de:

hidrógeno;

15 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

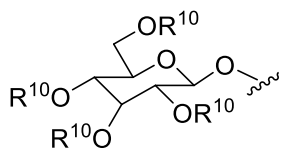
20 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

30 halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃ y alquino C₂₋₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, -R¹⁰, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰) y -CN; y



cada R¹⁰ se selecciona independientemente de:

hidrógeno; y

alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros;

R¹² se selecciona de:

hidrógeno, halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN; y

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NO₂ y -CN;

5 en donde si Z es NH entonces R⁴ no es NH₂, y

en donde si Z es O o S, R⁴ es -OR³ y R⁵ es H, entonces W-R³ se selecciona adicionalmente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

2. El compuesto o sal de la modalidad 1, en donde Z se selecciona de -O- y -S-.

3. El compuesto o sal de la modalidad 1 o 2, en donde Z es -O-.

10 4. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde X es CR⁶.

5. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde Y es CR¹².

6. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde Q está ausente o se selecciona de -W-, -O-, -O W- y -WO-.

15 7. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde Q está ausente o es -O-.

8. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde Q está ausente.

9. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde m se selecciona de 1 y 2.

10. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde m es 1.

20 11. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde R¹ se selecciona de:

hidrógeno;

25 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

30 carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

12.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-3} .

13.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde R^2 se selecciona de:

5 hidrógeno;

 halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} ,
-N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6});

 alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales está
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} ,
alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3
a 10 miembros; y

 carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -S- C_{1-6} ,
-N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

14.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde R^2 se selecciona de:

 hidrógeno;

20 halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} ,
-N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6});

 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S,
25 alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} ,
heterociclo de 3 a 10 miembros; y

 carbociclo C_6 y heterociclo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno.

15.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde R^2 se selecciona de:

30 hidrógeno;

halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆);

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

16. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde R² se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃.

17. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un carbociclo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

18. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un carbociclo C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

19. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

20. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋

6, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

21. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

22. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

23. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

24. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

25. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, =O, =S, =NH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y alquilo C₁₋₆.

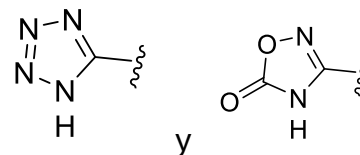
26.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de isoxazol, oxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, tetrazol y tiazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 .

5 27.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de tetrazol y oxadiazol.

10 28.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de isotiazol-3-ol, isoxazol-3-ol, ácido escuárico, tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona, 2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, 2-óxido de 3H-1,2,3,5-oxatiadiazol, 3-(metilsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol o 1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3-hidroxiquinolin-2-ona y ácido tetrámico, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 .

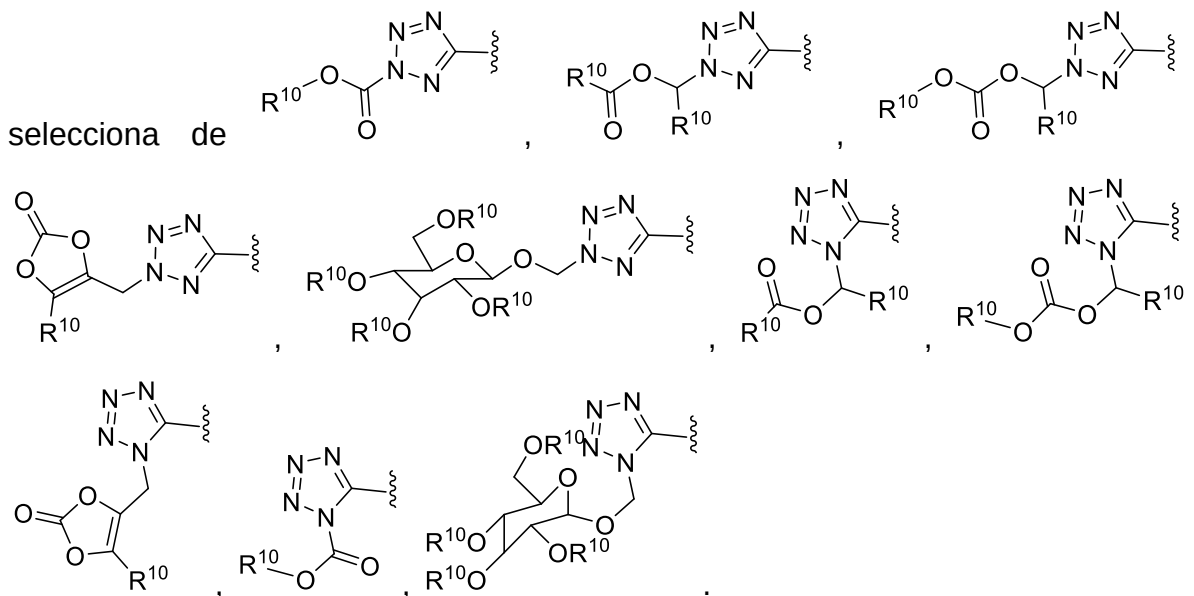
29.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^3 es un

15 heterociclo de 5 miembros que se selecciona de



opcionalmente sustituido con uno o más R^9 .

30.El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^3 se



31. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

Q es -W-;

R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, -CN; y

-W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

32. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

Q es -W-; y

R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), y

-W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

33. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

Q es -W-; y

R³ se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y

-W- es alquileo C₁ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

34. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde

Q es -W-; y

R³ se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y

-W- es -C(=O)-.

35. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 34, en donde cada R⁴ se

selecciona independientemente de:

halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$;

36. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 35, en donde R^4 se selecciona independientemente de $-OR^7$, $-SR^7$ y $-N(R^7)_2$.

37. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde m es 1 y R^4 es $-OR^7$.

38. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 37, en donde cada R^7 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

39. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 38, en donde cada R^7 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

40. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 39, en donde cada R^7 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-CN$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

41. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-$

NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

42. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde R⁷ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₆ y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

43. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R⁷ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

44. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

45. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde R⁵ es hidrógeno.

46. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 45, en donde R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

47. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde R⁶ se selecciona de hidrógeno y halógeno.

48. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 47, en donde Z es -NR⁸.

49. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de hidrógeno.

50. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y

heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

51. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros.

52. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

53. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆.

54. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

55. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

56. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R⁸ se selecciona de un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el

alqueno C_{2-6} y el alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

57. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R^8 se selecciona de heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

58. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 57, en donde R^8 es hidrógeno.

59. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 58, en donde cada R^9 se selecciona de:

halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}); y

alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

60. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 59, en donde cada R^{10} es hidrógeno.

61. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros.

62. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros.

63. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

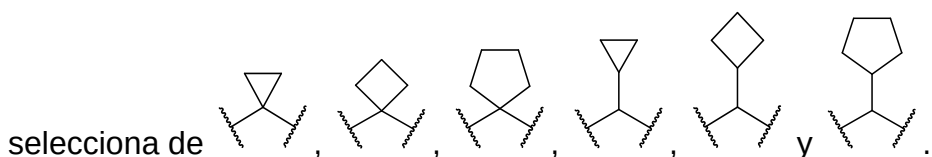
64. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alqueno

C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

65. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alquileo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 5 miembros.

66. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alquileo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆.

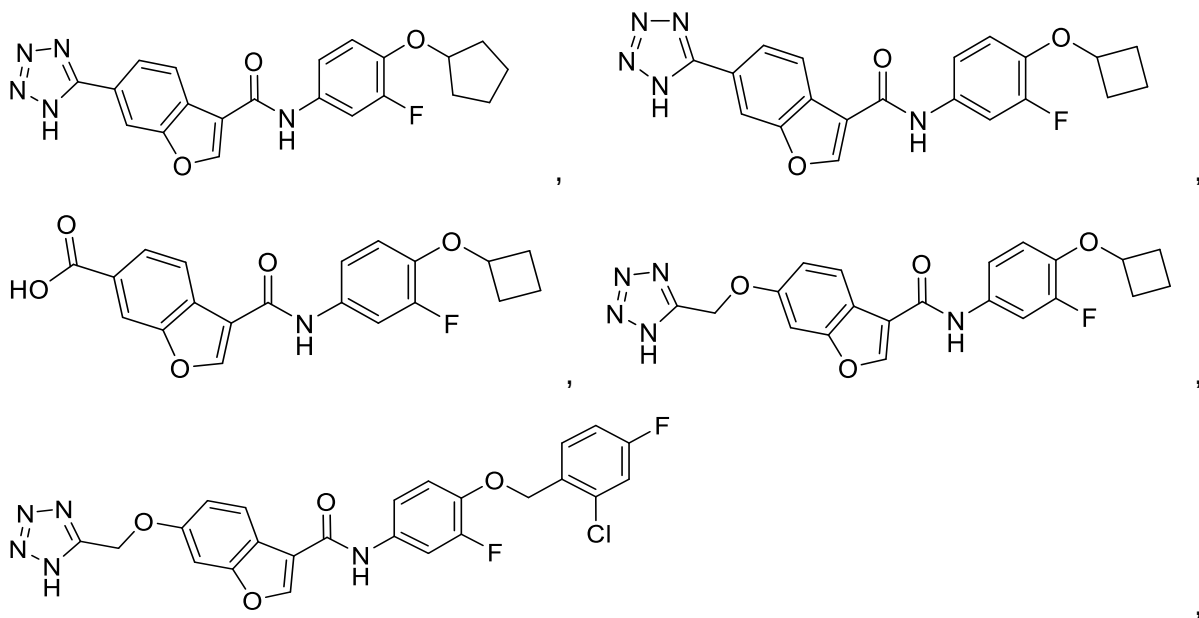
67. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W se

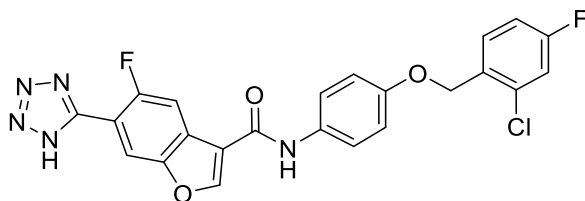
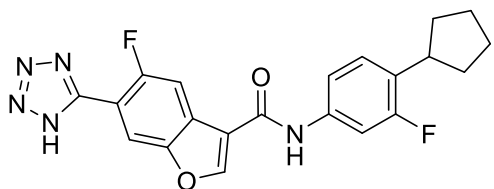
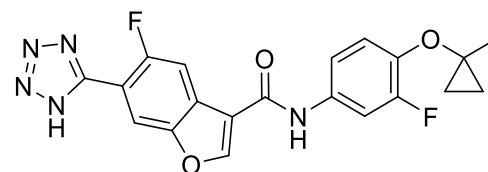
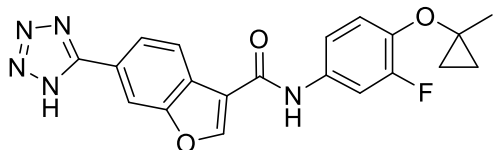
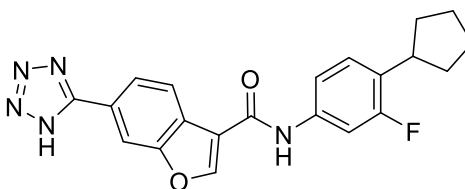
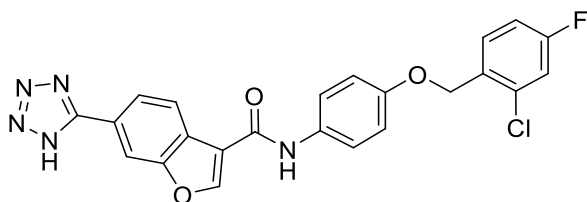
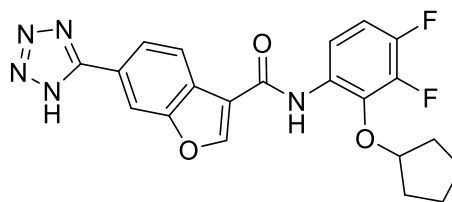
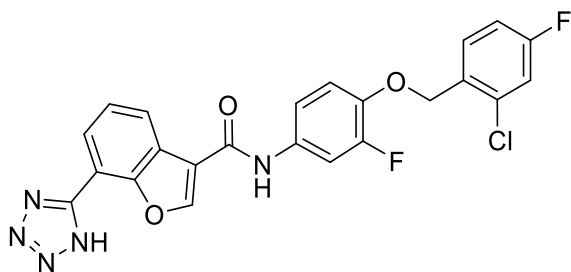
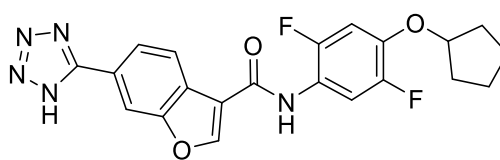
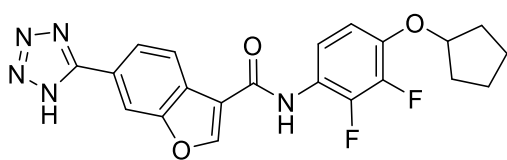
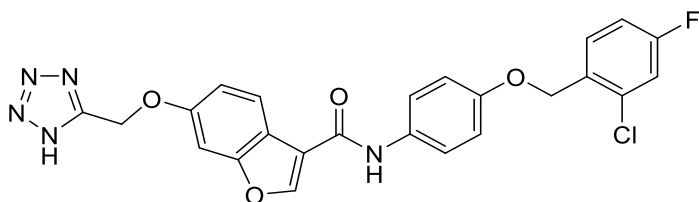
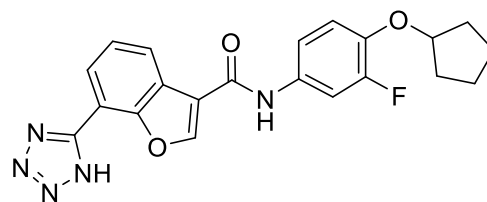
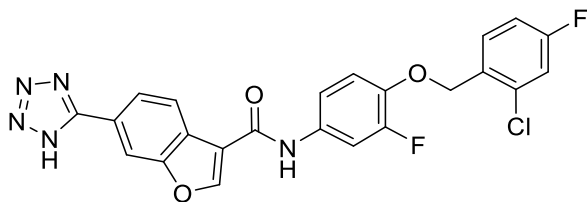


68. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 60, en donde W es alquileo C₁₋₆.

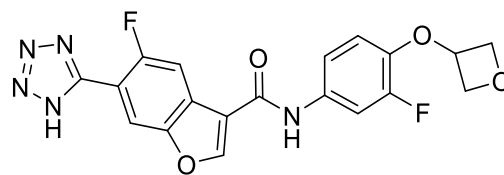
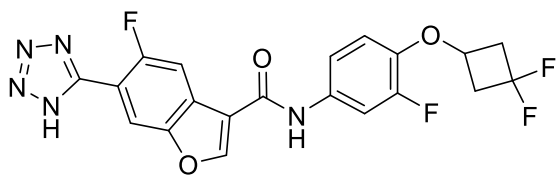
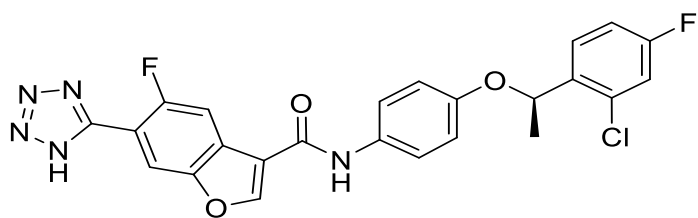
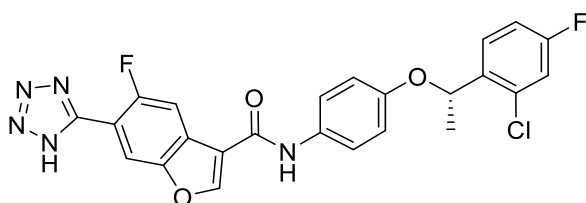
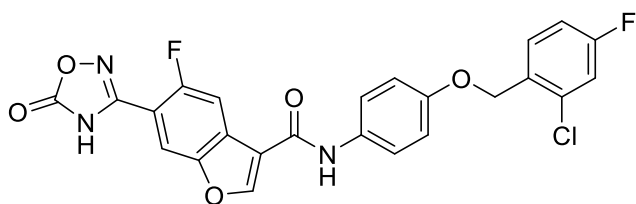
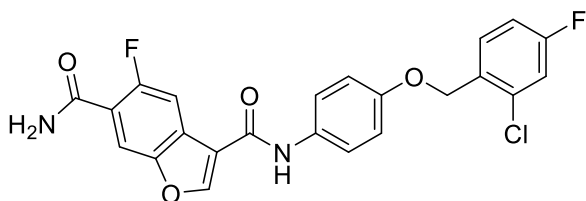
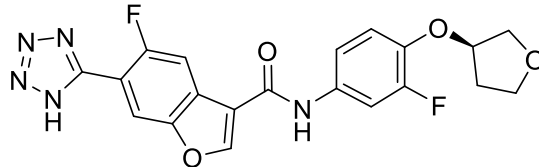
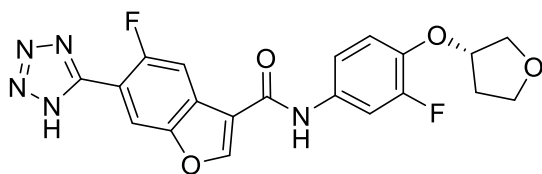
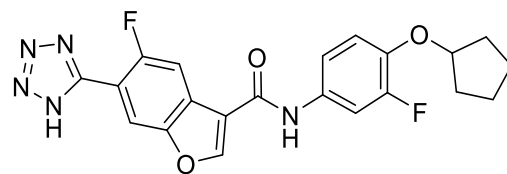
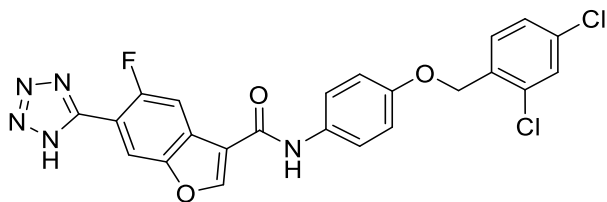
69. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 68, en donde R¹² se selecciona de hidrógeno y halógeno.

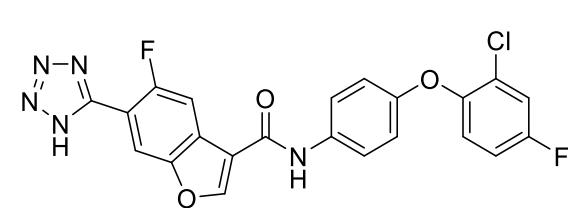
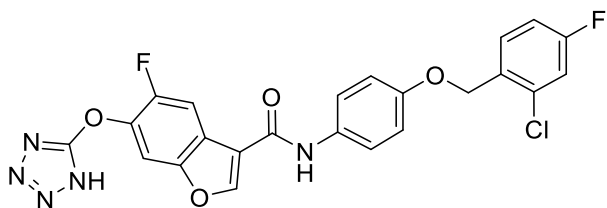
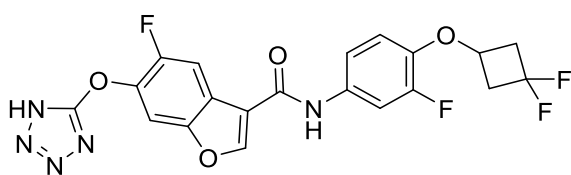
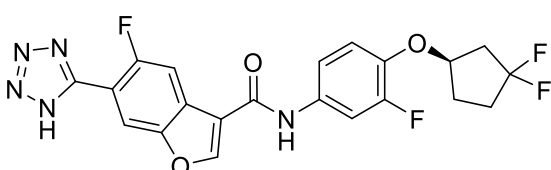
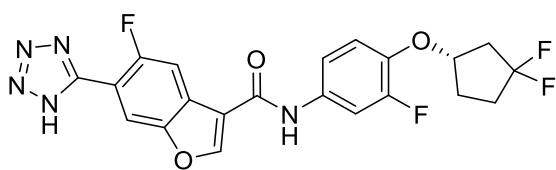
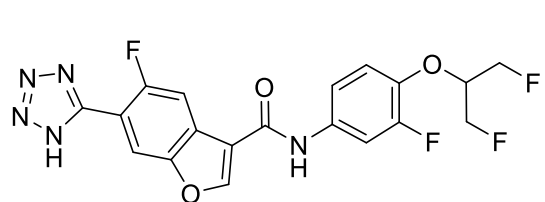
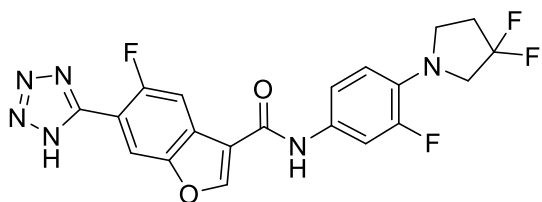
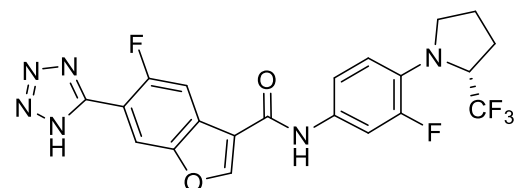
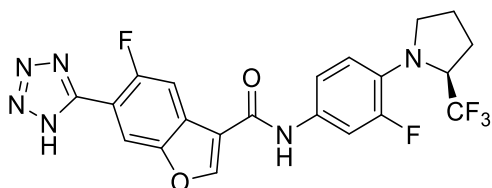
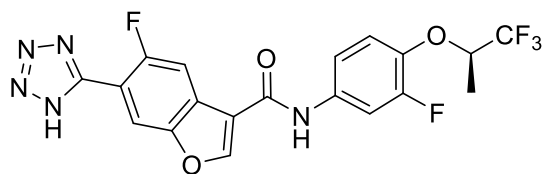
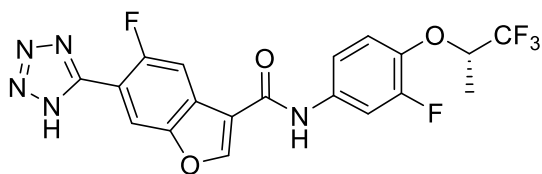
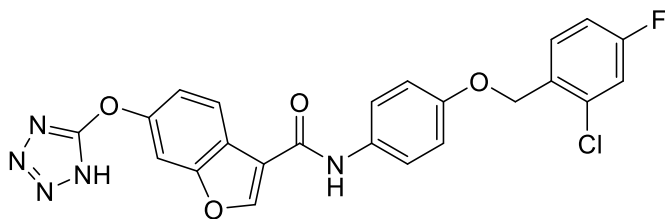
70. El compuesto o sal de la modalidad 1, seleccionado de:

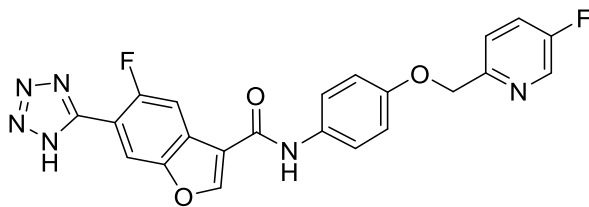
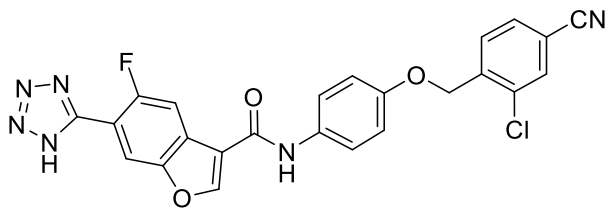
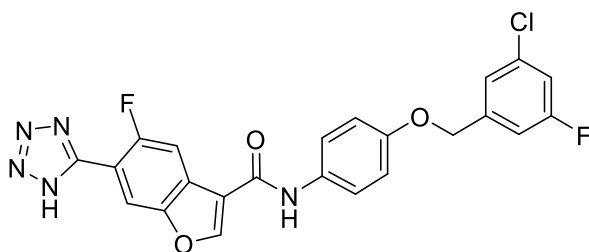
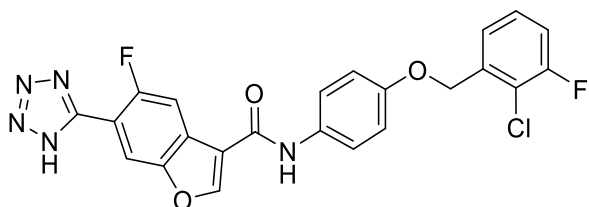
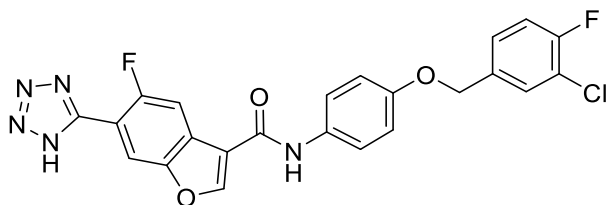
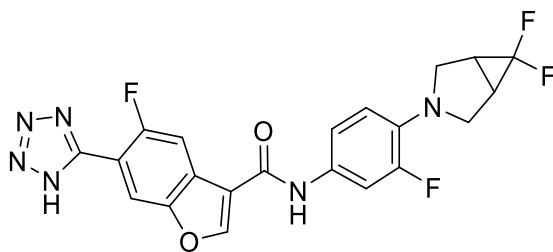
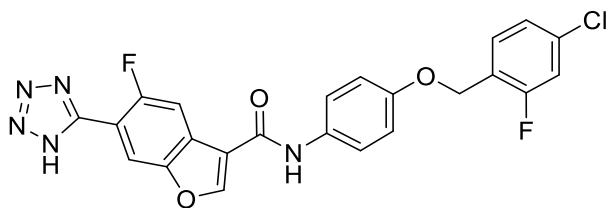




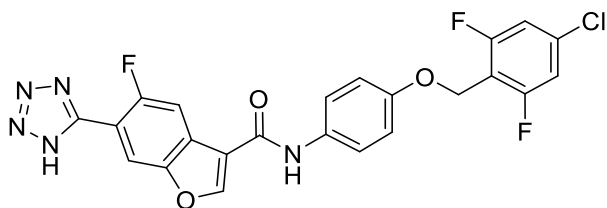
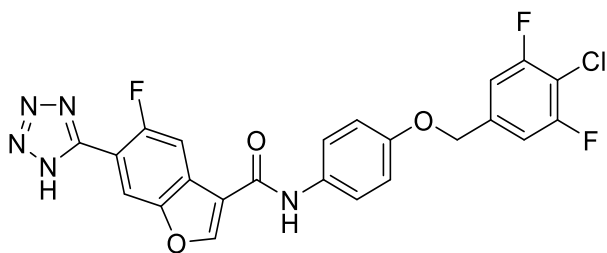
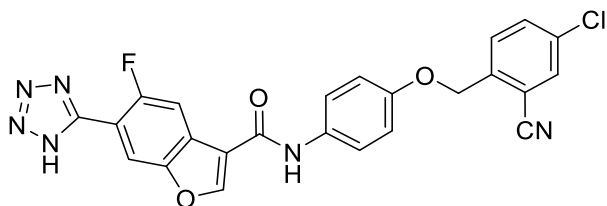
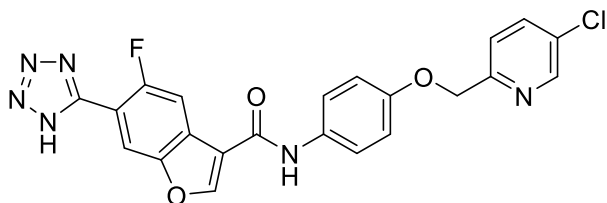
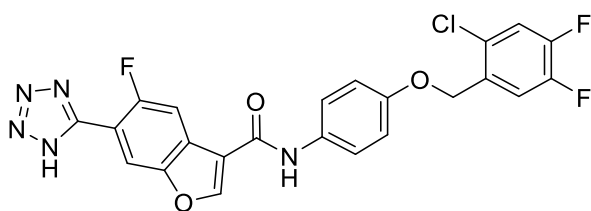
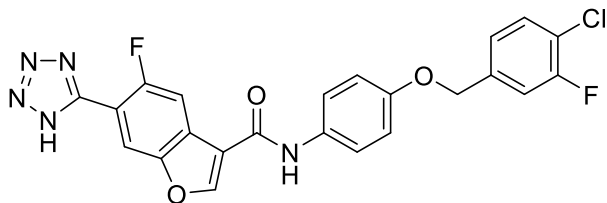
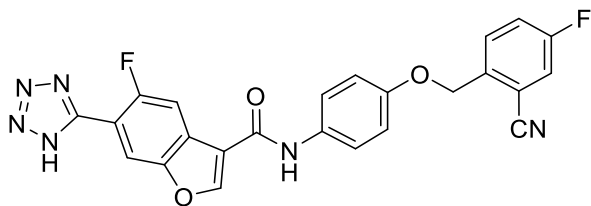
154



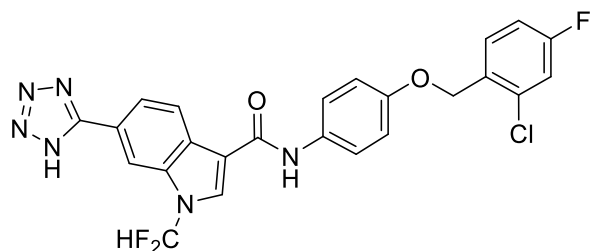
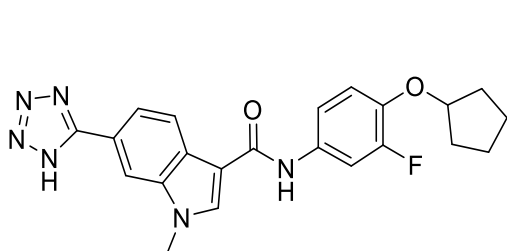
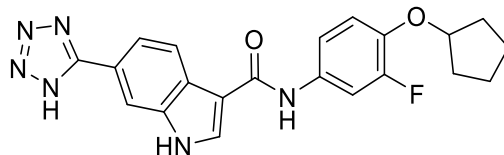
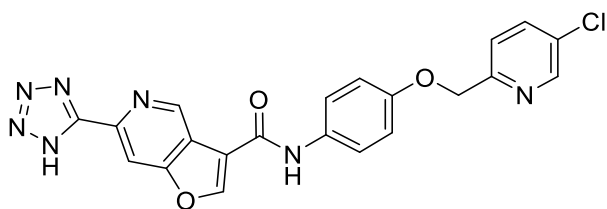
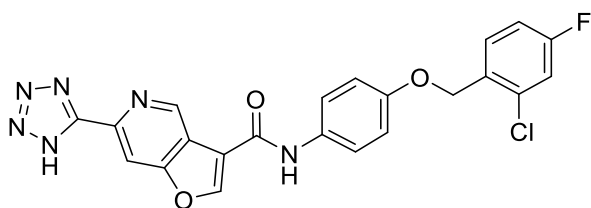
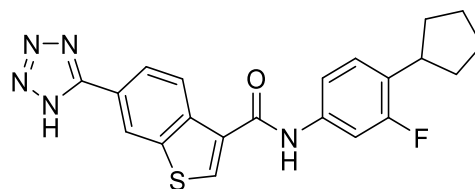
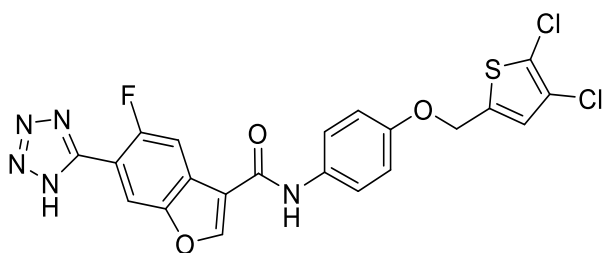
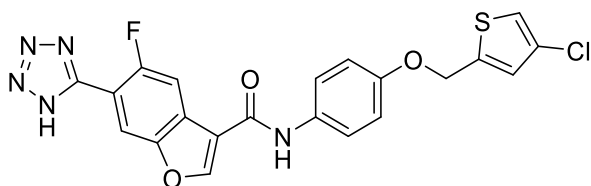
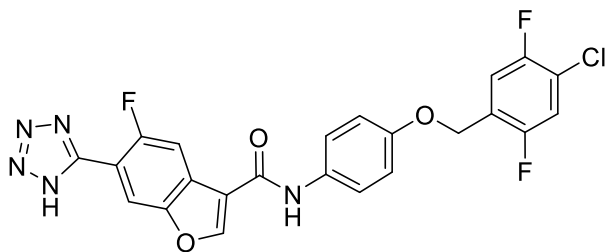


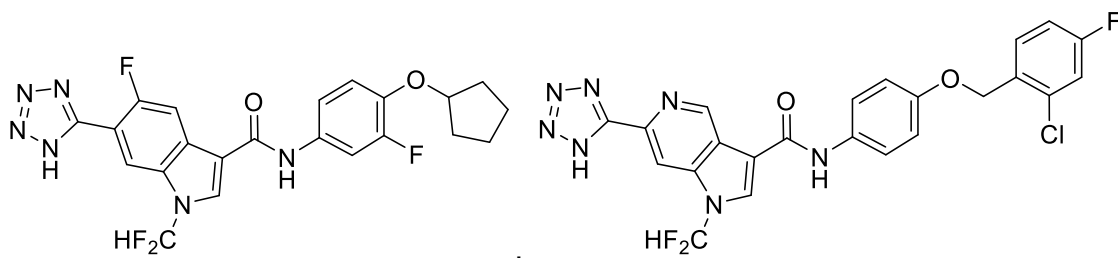


157



158



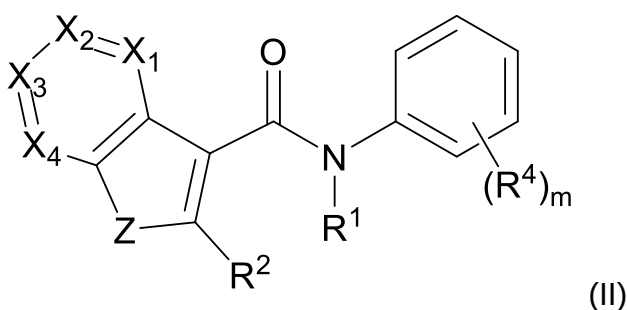


y combinaciones de estos.

71. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 70 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 72. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 1 a 70.

73. Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto representado por la Fórmula (II):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente de C-Q- R^3 , CR^6 y N;

Z se selecciona de -O-, -S- y - NR^8 -;

Q está ausente o se selecciona de:

15 - W-, -O-, -O W-, - WO-, -S-, -S W-, - WS-, - NR^{10} - W-, - W- NR^{10} -, C(O)-, - C(O) $N(R^{10})$ -, - $N(R^{10})$ C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, - $N(R^{10})$ C(O) $N(R^{10})$ O-, -OC(O) $N(R^{10})$ -, - $N(R^{10})$ C(O)O-, -S(O)-, -S(O) $_2$ - y -P(O) $_2$ O-;

m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

R^1 se selecciona de:

hidrógeno;

20 alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, - OR^{10} , - SR^{10} , - $N(R^{10})_2$, -C(O) R^{10} , -C(O) $N(R^{10})_2$, -

$N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

5 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^2 se selecciona de:

hidrógeno;

15 halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

20 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

25 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^3 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$;

5 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y
10 heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de:

20 halógeno, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-NO_2$ y $-CN$;

 alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y
25 heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

30 carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^6 se selecciona independientemente de:

hidrógeno, halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$; y

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$ y $-CN$;

10 cada R^7 se selecciona independientemente de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

R^8 se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-$

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

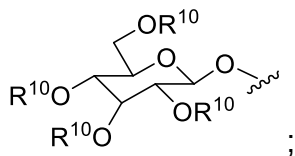
carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ;

cada R^9 se selecciona independientemente de:

halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$ y $-CN$; y



cada R^{10} se selecciona independientemente de:

hidrógeno; y

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

- 5 carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros y haloalquilo C₁₋₆;

W se selecciona de:

- 10 alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆ y alquinilenilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.
- 15 74. El método de la modalidad 73, en donde si Z es NH entonces R⁴ no es NH₂.
 75. El método de la modalidad 73, en donde si Z es O o S, R⁴ es -OR³ y R⁵ es H, entonces W-R₃ se selecciona adicionalmente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.
 76. El método de la modalidad 73 o 74, en donde X₁, X₂ y X₃ son cada uno independientemente CR⁶, y X₄ es C-Q-R³.
- 20 77. El método de la modalidad 73, en donde Z se selecciona de -O- y -S-.
 78. El método de la modalidad 73 o 76, en donde Z es -O-.
 79. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 78, en donde X es CR⁶.
 80. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 79, en donde Y es CR¹².
 81. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 80, en donde Q está ausente o se
- 25 selecciona de -W-, -O-, -O W- y -WO-.
82. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 81, en donde Q está ausente o es -O-.
83. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 82, en donde Q está ausente.
84. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 83, en donde m se selecciona de 1
- 30 y 2.
85. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 84, en donde m es 1.

86. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 85, en donde R^1 se selecciona de:

hidrógeno;

alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

87. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 84, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-3} .

88. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 86, en donde R^2 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6});

alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6}), carbociclo C_{3-10} , heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂ y -NH(alquilo C_{1-6}).

89. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 85, en donde R^2 se selecciona de:

hidrógeno;

halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O- C_{1-6} , alquilo -S- C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6})₂, -NH(alquilo C_{1-6});

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

carbociclo C₆ y heterociclo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

90. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 86, en donde R² se selecciona de: hidrógeno;

halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆);

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

91. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 86, en donde R² se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃.

92. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un carbociclo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

93. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un carbociclo C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

94. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es fenilo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

- 5 95. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.
- 10 96. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.
- 15 97. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.
- 20 98. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).
- 25 99. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R³ es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -
- 30

$N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

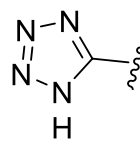
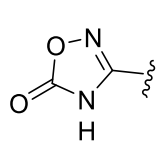
100. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $=O$, $=S$, $=NH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y alquilo C_{1-6} .

101. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de isoxazol, oxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, tetrazol y tiazol, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 .

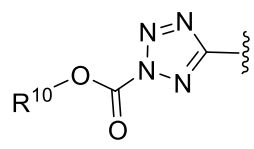
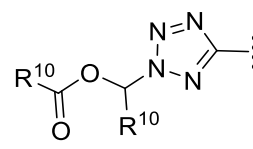
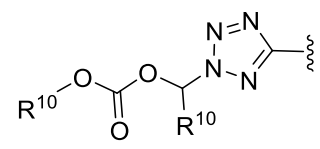
102. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros que se selecciona de tetrazol y oxadiazol.

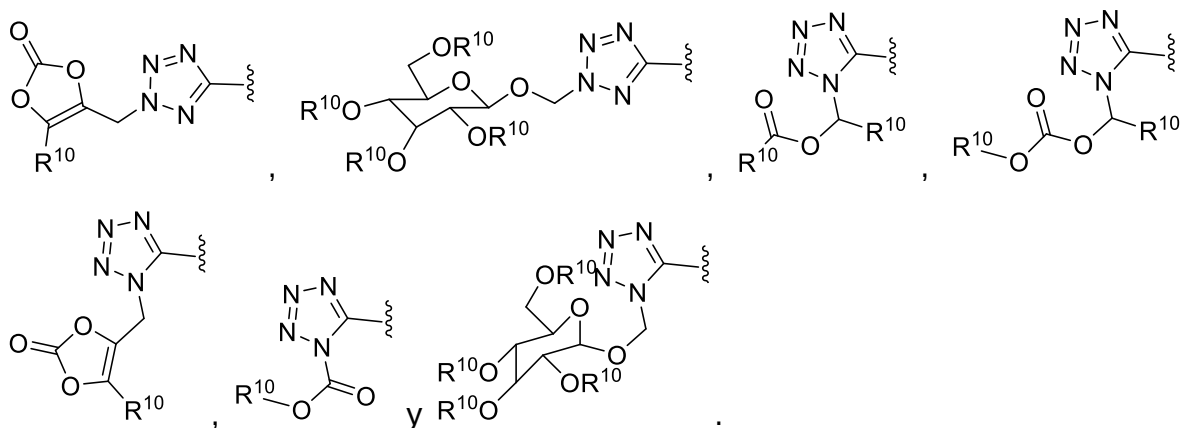
103. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de isotiazol-3-ol, isoxazol-3-ol, ácido escuárico, tiazolidinediona, oxazolidinediona, tetrazol, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona, 2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona, 2-óxido de 3H-1,2,3,5-oxatiadiazol, 3-(metilsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol o 1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3-hidroxiquinolin-2-ona y ácido tetrámico, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^9 .

104. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 es un

heterociclo de 5 miembros que se selecciona de  y .

105. El compuesto o sal de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde R^3 se

selecciona de , , ,



106. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde Q es -O- y R³ es tetrazol.

5 107. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde

Q es -W-;

R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, -CN; y

10 -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

108. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde

15 Q es -W-; y

R³ se selecciona adicionalmente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆), y

20 -W- es alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

109. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde

Q es -W-; y

25 R³ se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y

-W- es alquileo C₁ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

5 110. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 91, en donde

Q es -W-; y

R³ se selecciona adicionalmente de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆); y

-W- es -C(=O)-.

10 111. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 110, en donde cada R⁴ se selecciona independientemente de:

halógeno, -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂ y -CN;

15 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros; y

20 carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆);

112. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 110, en donde R⁴ se selecciona independientemente de -OR⁷, -SR⁷ y -N(R⁷)₂.

25 113. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 110, en donde m es 1 y R⁴ es -OR⁷.

114. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde cada R⁷ se selecciona de:

30 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -

$N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

115. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde cada R^7 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

116. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde cada R^7 se selecciona de:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están

cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 ; y

carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-CN$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

117. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C_{3-10} y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

118. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde R^7 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C_{3-6} y heterociclo de 3 a 6 miembros, en donde el carbociclo C_{3-6} y el heterociclo de 3 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

119. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 113, en donde R^7 se selecciona de carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

120. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 45, en donde R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

121. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 120, en donde R^6 se selecciona de hidrógeno y halógeno.

122. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde Z es $-NR^8$.

123. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R^8 se selecciona de hidrógeno.

124. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R^8 se selecciona

de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros, en donde el carbociclo C₃₋₁₀ y el heterociclo de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

125. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, =O, =S, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), carbociclo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros.

126. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

127. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆.

128. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -OC(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁰), -CN, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde cada uno del alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆ y el alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹.

129. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona de carbociclo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

130. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R⁸ se selecciona

de heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{10})$, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , en donde cada uno del alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^9 .

131. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R^8 se selecciona de heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

132. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 121, en donde R^8 es hidrógeno.

133. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 132, en donde cada R^9 se selecciona de:

halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$; y

alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$.

134. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 133, en donde cada R^{10} es hidrógeno.

135. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquilenio C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros.

136. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquilenio C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo $-O-C_{1-6}$, alquilo $-S-C_{1-6}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 3 a 10 miembros.

137. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquilenio

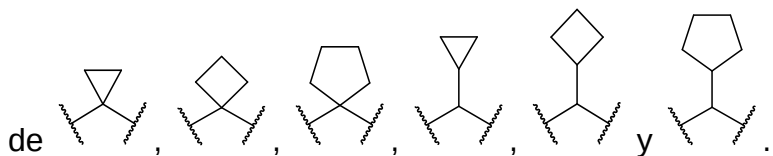
C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, alquilo -O-C₁₋₆, alquilo -S-C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -NH(alquilo C₁₋₆).

138. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 3 a 10 miembros.

139. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquileno C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆ y heterociclo de 3 a 5 miembros.

140. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W es alquileno C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de carbociclo C₃₋₆.

141. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 134, en donde W se selecciona



142. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 141, en donde R¹² se selecciona de hidrógeno y halógeno.

143. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 141, en donde el método para tratar el cáncer es una inmunoterapia contra el cáncer.

144. El método de cualquiera de las modalidades 73 a 143, en donde el cáncer es un tumor sólido.

145. El método de la modalidad 143, en donde el tumor sólido es un sarcoma, carcinoma o linfoma.

146. El método de la modalidad 143, en donde el tumor sólido está en la mama, el cerebro, el riñón, el ovario, el cuello uterino, el páncreas, la tiroides, el colon, la vejiga, la próstata, el hígado, el estómago o el pulmón.