

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 842**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2019 PCT/US2019/060772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20102098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2019 E 19821319 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024 EP 3880673**

54 Título: **Compuestos y composiciones para el tratamiento de afecciones asociadas a la actividad de nlrp**

30 Prioridad:

13.11.2018 US 201862760244 P

13.11.2018 US 201862760195 P

13.11.2018 US 201862760248 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GHOSH, SHOMIR;

KATZ, JASON;

ROUSH, WILLIAM;

SEIDEL, HANS, MARTIN;

SHEN, DONG-MING y

VENKATRAMAN, SHANKAR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 974 842 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para el tratamiento de afecciones asociadas a la actividad de nlrp

5 Campo de la invención**CAMPO TÉCNICO**

10 La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Además, cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de la descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15 Esta divulgación presenta entidades químicas (p. ej., un compuesto que modula (p. ej., antagoniza) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal y/o combinación de fármacos del compuesto) que son útiles, p. ej., para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que una disminución o aumento de la actividad de NLRP3 (p. ej., un aumento, p. ej., una afección, enfermedad o trastorno asociado a la señalización de NLRP3) contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, enfermedad o trastorno en un sujeto (p. ej., un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos de uso y preparación de las mismas. La presente divulgación
20 también se refiere, en parte, a métodos y composiciones para tratar la resistencia anti-TNF α en un sujeto con un antagonista de NLRP3. La presente divulgación también se refiere, en parte, a métodos y combinaciones y composiciones para tratar enfermedades relacionadas con TFN α y resistencia anti-TNF α en un sujeto, que incluye la administración de un antagonista de NLRP3, un antagonista de NLRP3 y un agente anti-TNF α , o una composición que abarca un antagonista de NLRP3 y un agente anti-TNF α .

25 **ANTECEDENTES**

El inflamosoma NLRP3 es un componente del proceso inflamatorio y su activación anómala es patógena en trastornos hereditarios tales como los síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC). El síndrome de Muckle-Wells (SMW) asociado a SPAC heredado, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN) son ejemplos de indicaciones que se han reseñado que están asociadas con mutaciones de ganancia de función en NLRP3.

35 NLRP3 puede formar un complejo y se ha implicado en la patogenia de un cierto número de enfermedades complejas, que incluyen, pero no se limitan a trastornos metabólicos, tales como diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma y EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como el síndrome de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis vírica y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, nefropatía, tal como lesión renal aguda y crónica,
40 enfermedad intestinal, tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad de la piel, tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética, tal como esclerodermia, trastornos de los vasos, tales como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos, tales como osteoartritis, osteoporosis y trastornos de la osteopetrosis, enfermedades oculares, tales como glaucoma y degeneración macular, enfermedades provocadas por una infección vírica, tales como VIH y SIDA, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria;
45 enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

A la luz de lo anterior, sería deseable proporcionar compuestos que modulen (p. ej., antagonicen) NLRP3.

50 Varios pacientes que tienen enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias son tratados con agentes anti-TNF α . Una subpoblación de tales pacientes desarrolla resistencia al tratamiento con los agentes anti-TNF α . Es deseable desarrollar métodos para reducir la resistencia de un paciente a los agentes anti-TNF α . A la luz de esto, también sería deseable proporcionar terapias alternativas para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias (por ejemplo, inhibidores del inflamosoma NLRP3) para evitar o minimizar el uso de agentes anti-TNF α .

55 La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que abarca la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), son enfermedades crónicas caracterizadas por disfunción de la barrera e inflamación descontrolada y reacciones inmunitarias de la mucosa en el intestino. Se ha observado la participación de varias vías inflamatorias en la progresión de la EII, y la terapia antiinflamatoria, tal como el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ha demostrado ser eficaz en el entorno clínico (Rutgeerts P *et al.*, *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76). Sin embargo, las terapias anti-TNF α no muestran
60 una eficacia completa; no obstante, se ha demostrado que otras citocinas tales como IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-21 e IL-23 impulsan la patología de la enfermedad inflamatoria en la EII (Neurath M. F. *Nat Rev Immunol* 2014; 14; 329-42). La IL-1 β y la IL-18 son producidas por el inflamosoma NLRP3 en respuesta a señales de peligro patógeno, y se ha demostrado que desempeñan un papel en la EII. La terapia anti-IL-1 β es eficaz en pacientes con EII provocada por mutaciones genéticas en CARD8 o IL-10R (Mao L *et al.*, *J Clin Invest* 2018;238:1793-1806, Shouval D. S. *et al.*,
65 *Gastroenterology* 2016;151:1100-1104), los polimorfismos genéticos de IL-18 se han relacionado con la CU (Kanai T. *et*

al., *Curr Drug Targets* 2013; 14:1392-9), y los inhibidores del inflamosoma NLRP3 han demostrado ser eficaces en modelos murinos de EII (Perera A. P. *et al.*, *Sci Rep* 2018; 8: 8618). Las células inmunitarias intestinales residentes aisladas de la lámina propia de pacientes con EII pueden producir IL-1 β , ya sea espontáneamente o cuando son estimuladas por LPS, y esta producción de IL-1 β puede bloquearse mediante la adición ex vivo de un antagonista de NLRP3. Basado en evidencia clínica y preclínica sólida que muestra que la IL-1 β y la IL-18 impulsadas por el inflamosoma desempeñan un papel en la patología de la EII, está claro que los inhibidores del inflamosoma NLRP3 podrían ser una opción de tratamiento eficaz para la CU, la enfermedad de Crohn, o subgrupos de pacientes con EII. Estos subconjuntos de pacientes podrían definirse por sus niveles periféricos o intestinales de citocinas relacionadas con el inflamosoma, incluidas IL-1 β , IL-6 e IL-18, por factores genéticos que predisponen a los pacientes con EII a tener activación del inflamosoma NLRP3, tales como mutaciones en genes que incluyen ATG16L1, CARD8, IL-10R o PTPN2 (Saitoh T *et al.*, *Nature* 2008; 456: 264, Spalinger M. R., *Cell Rep* 2018; 22:1835), o por otra razón clínica, tal como la falta de respuesta a la terapia con TNF.

Aunque la terapia anti-TNF es una opción de tratamiento eficaz para la enfermedad de Crohn, el 40 % de los pacientes no responde. Un tercio de los pacientes con EC no respondedores no responden a la terapia anti-TNF al inicio del tratamiento, mientras que otro tercio pierde la respuesta al tratamiento con el tiempo (falta de respuesta secundaria). La falta de respuesta secundaria puede deberse a la generación de anticuerpos antifármacos o a un cambio en el compartimento inmunitario que insensibiliza al paciente a los anti-TNF (Ben-Horin S. *et al.*, *Autoimmun Rev* 2014; 13:24-30, Steenholdt C. *et al.*, *Gut* 2014; 63: 919-27. El anti-TNF reduce la inflamación en la EII al provocar la apoptosis de los linfocitos T patógenos en el intestino, eliminando así la respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos T (Van den Brande *et al.*, *Gut* 2007; 56:509-17). Hay una mayor expresión de NLRP3 y una mayor producción de IL-1 β en el intestino de los pacientes con EC que no responden al TNF (Leal R. F. *et al.*, *Gut* 2015; 64:233-42) en comparación con los pacientes que responden al TNF, lo que indica la activación de la vía del inflamosoma NLRP3. Además, hay una mayor expresión del receptor 2 de TNF (TNF-R2), que permite la proliferación de linfocitos T mediada por TNF (Schmitt H *et al.*, *Gut* 2018; 0:1-15). La señalización de IL-1 β en el intestino promueve la diferenciación de linfocitos T a células Th1/17 que pueden escapar de la apoptosis mediada por anti-TNF- α . Por lo tanto, es probable que la activación del inflamosoma NLRP3 pueda causar falta de respuesta en pacientes con EC a la terapia anti-TNF- α al sensibilizar las linfocitos T patógenas en el intestino a la apoptosis mediada por anti-TNF- α . Los datos experimentales de células inmunitarias aisladas del intestino de pacientes con enfermedad de Crohn resistentes al TNF muestran que estas células liberan espontáneamente IL-1 β , que puede inhibirse mediante la adición de un antagonista de NLRP3. Se esperaría que los antagonistas del inflamosoma NLRP3 -en parte al bloquear la secreción de IL-1 β - inhiban el mecanismo que conduce a la falta de respuesta anti-TNF, volviendo a sensibilizar al paciente a la terapia anti-TNF. En pacientes con EII que no han recibido tratamiento anti-TNF, se esperaría que el tratamiento con un antagonista de NLRP3 prevenga la falta de respuesta primaria y secundaria al bloquear el mecanismo que conduce a la falta de respuesta.

Los antagonistas de NLRP3 que son eficaces localmente en el intestino pueden ser fármacos eficaces para tratar la EII; en particular en el tratamiento de la EC resistente al TNF solos o en combinación con terapia anti-TNF. Se ha demostrado que la inhibición sistémica de IL-1 β y TNF- α aumenta el riesgo de infecciones oportunistas (Genovese M. C. *et al.*, *Arthritis Rheum* 2004; 50:1412), por lo tanto, solo el bloqueo del inflamosoma NLRP3 en el sitio de inflamación reduciría el riesgo de infección inherente a la neutralización tanto de IL-1 β como de TNF- α . Los antagonistas de NLRP3 que son potentes en ensayos de secreción de citocinas impulsados por el inflamosoma NLRP3 en células, pero tienen baja permeabilidad in vitro en un ensayo de permeabilidad, tal como un ensayo MDCK, tienen poca biodisponibilidad sistémica en un experimento farmacocinético de rata o ratón, pero altos niveles de compuesto en el colon y/o el intestino delgado podrían ser una opción terapéutica útil para fines restringidos al intestino.

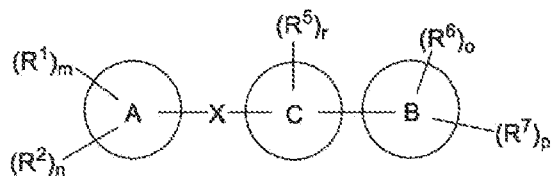
A la luz de lo anterior, la presente invención también proporciona terapias alternativas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluyendo la EII, que resuelven los problemas anteriores asociados con los agentes anti-TNF α .

El documento WO2016/131098 A1 describe compuestos de sulfonilurea como inhibidores de NLRP3. El documento WO2017/184623 A1 describe compuestos de sulfonilurea como inhibidores de NLRP3. El documento WO99/57101 describe derivados de pirazol como inhibidores de la cinasa MAP P-38. El documento WO2005/009973 A1 describe inhibidores de la cinasa P38 basados en heterociclos de 5 miembros. El documento WO2017/218617 A1 describe 4-hidroxi-3-sulfonilpiridin-2(1H)-onas como agonistas del receptor APJ. El documento WO2008/114023 A2 describe derivados de ftalazinona como inhibidores de PARP-1. Kim *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 61, número 8, agosto, describe un enfoque antivírico dirigido contra el virus de la hepatitis B con NJK14047, un inhibidor novedoso y selectivo de la proteína cinasa activada por mitógenos p38 bifenilamida.

SUMARIO

Esta descripción presenta entidades químicas (p. ej., un compuesto que modula (p. ej., antagoniza) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del compuesto) que son útiles, p. ej., para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que se produce una disminución o un aumento de la actividad de NLRP3 (p. ej., un aumento, p. ej., una afección, enfermedad o trastorno asociado con la señalización de NLRP3).

En la presente memoria, se proporciona un compuesto de fórmula AA



Fórmula AA

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables de la fórmula AA pueden ser como se definen en cualquier lugar de la presente memoria.

La presente invención también se refiere al descubrimiento del solicitante de que la inhibición de los inflamosomas NLRP3 puede aumentar la sensibilidad de un sujeto a un agente anti-TNF α , o puede superar la resistencia a un agente anti-TNF α en un sujeto, o incluso proporcionar una terapia alternativa a los agentes anti-TNF α .

En la presente memoria, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen: (a) identificar un sujeto que tenga una célula con un nivel elevado de actividad y/o expresión del inflamosoma NLRP3 en comparación con un nivel de referencia; y (b) administrar al sujeto identificado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente memoria, se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias que incluyen la EII, tales como CU y EC en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el antagonista de NLRP3 es un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En la presente memoria, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que lo necesita, que incluyen: (a) identificar un sujeto que tenga resistencia a un agente anti-TNF α ; y (b) administrar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto identificado.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que lo necesita, que incluyen: administrar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto identificado por tener resistencia a un agente anti-TNF α .

En la presente memoria, se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que lo necesita, que incluyen: (a) identificar un sujeto que tenga resistencia a un agente anti-TNF α ; y (b) seleccionar, para el sujeto identificado, un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente memoria, se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que lo necesita, que incluyen seleccionar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo para un sujeto identificado por tener resistencia a un agente anti-TNF α .

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el tratamiento incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-TNF α , además del antagonista de NLRP3.

Esta divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos de uso y preparación de las mismas.

Un "antagonista" de NLRP3 incluye compuestos que inhiben la capacidad de NLRP3 de inducir la producción de IL-1 β y/o IL-18 uniéndose directamente a NLRP3, o inactivando, desestabilizando, alterando la distribución de NLRP3, o de otro modo.

En un aspecto, se presentan composiciones farmacéuticas que incluyen una entidad química descrita en la presente memoria (p. ej., un compuesto descrito genérica o específicamente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contienen el mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se presentan métodos para modular (p. ej., agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar) la actividad de NLRP3, que incluyen poner en contacto NLRP3 con una entidad química descrita en la presente memoria (p. ej., un compuesto descrito de forma genérica o específica en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, o composiciones que lo contienen). Los métodos incluyen métodos *in vitro*, p. ej., poner en contacto una muestra que incluye una o más células que comprenden NLRP3, así como métodos *in vivo*.

En un aspecto adicional, se presentan métodos de tratamiento de una enfermedad en la que la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o los síntomas y/o la evolución de la enfermedad, que incluyen administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descrita en la presente memoria (p. ej., un compuesto descrito genérica o específicamente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que los contienen).

En un aspecto adicional, se presentan métodos de tratamiento que incluyen administrar a un sujeto una entidad química descrita en la presente memoria (p. ej., un compuesto descrito genérica o específicamente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que los contienen), en donde la entidad química se administra en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en la que la señalización de NLRP3 contribuye a la patología, y/o los síntomas y/o la evolución de la enfermedad, tratando con ello la enfermedad.

Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características.

La entidad química se puede administrar en combinación con una o más terapias adicionales con uno o más agentes adecuados para el tratamiento de la afección, enfermedad o trastorno.

Los ejemplos de las indicaciones que se pueden tratar mediante los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a trastornos metabólicos, tales como diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma y EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como el síndrome de EHNA, hepatitis vírica y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, nefropatía, tal como lesión renal aguda y crónica, enfermedad intestinal, tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad de la piel, tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética, tal como esclerodermia, trastornos de los vasos, tales como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos, tales como osteoartritis, osteoporosis y trastornos de la osteopetrosis, enfermedades oculares, tales como glaucoma y degeneración macular, enfermedades provocadas por una infección vírica, tales como VIH y SIDA, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria; enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

Los métodos pueden incluir, además, la identificación del sujeto.

Otras realizaciones incluyen las descritas en la Descripción detallada y/o en las reivindicaciones.

Definiciones adicionales

Para facilitar la comprensión de la divulgación recogida en la presente memoria, a continuación se define un cierto número de términos y expresiones adicionales. Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente memoria son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la memoria descriptiva y los apéndices adjuntos se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente memoria, el término "NLRP3" incluye, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, cadenas de polinucleótidos sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas de NLRP3 homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de ajuste, alelos, diferentes especies, y fragmentos activos de los mismos.

El término "aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente memoria, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

"PAF" se refiere a un principio activo farmacéutico.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utilizan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (p. ej., un compuesto que presenta actividad como modulador de NLRP3 o una sal y/o hidrato y/o cocrystal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se está administrando que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria que se requiere para proporcionar una disminución

clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Se determina una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual utilizando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento de dosis.

El término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, portador, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación riesgo/beneficio razonable. Véase, p. ej., "Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; "Handbook of Pharmaceutical Additives", 3ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; "Pharmaceutical Preformulation and Formulation", 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2009.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" puede referirse a sales de adición farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. En determinados casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito en esta memoria con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también puede referirse a sales de adición farmacéuticamente aceptables preparadas haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo de carácter ácido con una base para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas, tales como dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares, o por otros métodos previamente determinados. La sal farmacológicamente aceptable no se limita específicamente en la medida en que pueda utilizarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente memoria forman con una base incluyen los siguientes: sales de los mismos con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y aluminio; sales de los mismos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de los mismos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácidos, que se ejemplifican específicamente por sales de adición de ácidos con los siguientes: ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos de carácter ácido, tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en esta memoria con otros componentes químicos (a los que se alude colectivamente en esta memoria como "excipientes"), tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas para administrar un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a un primate (p. ej., un ser humano), mono, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad o trastorno, incluyen el alivio o la anulación de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o afección; o para retardar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más síntomas de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término "prevenir", "que previene" o "prevención", con respecto a una enfermedad o trastorno, se refiere al tratamiento profiláctico de un sujeto que está en riesgo de desarrollar una afección (p. ej., enfermedad o trastorno específico o síntoma clínico del mismo) que da como resultado una disminución en la probabilidad de que el sujeto desarrolle la afección.

Los términos "hidrógeno" y "H" se usan indistintamente en la presente memoria.

El término "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, saturada o insaturada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₁₀ indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en él. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*.-butilo, *n*-hexilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno está o están reemplazados por un halo seleccionado independientemente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo (p. ej., -OCH₃).

La expresión "anillo carbocíclico", como se usa en la presente memoria, incluye un grupo hidrocarbonado cíclico aromático o no aromático que tiene 3 a 10 carbonos, tal como 3 a 8 carbonos, tal como 3 a 7 carbonos, que puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen anillos carbocíclicos de cinco miembros, seis miembros y siete miembros.

La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo aromático o no aromático, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada uno de los anillos pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen anillos heterocíclicos de cinco miembros, seis miembros y siete miembros.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, incluye un radical hidrocarbonado cíclico, bicíclico, condensado o espiro, no aromático, que tiene 3 a 10 carbonos, tal como 3 a 8 carbonos, tal como 3 a 7 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen anillos de cinco miembros, seis miembros y siete miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical no aromático anular monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros, o tricíclico de 11 a 14 miembros, condensado, o de sistema espiro, que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen anillos heterocíclicos de cinco miembros, seis miembros y siete miembros. Los ejemplos incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y similares.

El término "arilo" significa un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "arileno" pretende significar un dirradical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" pretende significar un radical de sistema de anillos aromáticos que contiene de 5 a 14 átomos de anillos aromáticos que pueden ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados en los que al menos un átomo de anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de, entre otros, a, el grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos también incluyen carbazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano y similares.

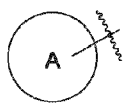
El término "heteroarileno" pretende significar un dirradical de sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo aromático que puede ser un anillo único, dos anillos condensados o tres anillos condensados, en donde al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo seleccionado del, pero no limitado a, grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos incluyen furanileno, tienileno, pirrolileno, imidazolileno, oxazolileno, tiazolileno, isoxazolileno, pirazolileno, isotiazolileno, oxadiazolileno, triazolileno, tiadiazolileno, piridinileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazinileno, triazinileno y similares. Los ejemplos también incluyen carbazolileno, quinolizínileno, quinolinileno, isoquinolinileno, cinolinileno, ftalazinileno, quinazolinileno, quinoxalinileno, triazinileno, indolileno, isoindolileno, indazolileno, indolizínileno, purinileno, naftiridinileno, pteridinileno, carbazolileno, acridinileno, fenazinileno, fenotiazinileno, fenoxazinileno, benzoxazolileno, benzotiazolileno, 1H-bencimidazolileno, imidazopiridinileno, benzotienileno, benzofuranileno, isobenzofuranileno y similares.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo OH.

El término "amino" se refiere a un grupo NH₂.

El término "oxo" se refiere a O. A modo de ejemplo, la sustitución de un grupo CH₂ con oxo proporciona un grupo C=O.

Como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "el anillo A" o "A" se utilizan indistintamente para indicar



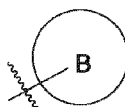
5 en la fórmula AA, en donde el enlace que se muestra roto por la línea ondulada



conecta A con el resto X de fórmula AA.

10

Como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "el anillo B" o "B" se utilizan indistintamente para indicar



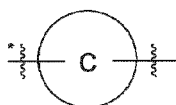
15 en la fórmula AA en donde el enlace que se muestra roto por la línea ondulada



conecta B con el anillo C de fórmula AA.

20

Como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "el anillo C" o "C" se utilizan indistintamente para indicar



25 en la fórmula AA, en donde el enlace que (i) se muestra roto por la línea ondulada



, y (ii) está espacialmente más cercano al asterisco que conecta C con el grupo X de fórmula AA; y el enlace que (i) se muestra roto por la línea ondulada

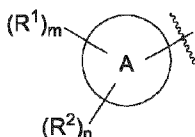
30



, y (ii) está espacialmente más alejado del asterisco que conecta C con el anillo B de fórmula AA.

35

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "el anillo A opcionalmente sustituido" se utiliza para indicar



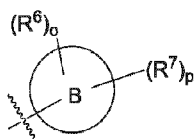
40 en la fórmula AA, en donde el enlace que se muestra roto por la línea ondulada



conecta A con el resto X fórmula AA.

45

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "el anillo B sustituido" se utiliza para indicar



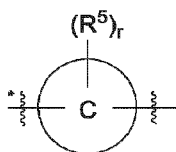
5 en la fórmula AA, en donde el enlace que se muestra roto por la línea ondulada



conecta B con el anillo C de fórmula AA.

10

Tal como se utilizan en esta memoria, las expresiones "el anillo C opcionalmente sustituido" se utiliza para indicar



15 en la fórmula AA, en donde el enlace que (i) se muestra roto por la línea ondulada



, y (ii) está espacialmente más cercano al asterisco que conecta C con el grupo X de fórmula AA; y el enlace que (i) se muestra roto por la línea ondulada

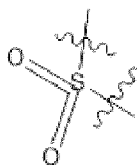
20



, y (ii) está espacialmente más alejado del asterisco que conecta C con el grupo B de fórmula AA.

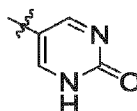
25

Como se utiliza en la presente memoria, la cita "S(O₂)", sola o como parte de una cita más grande, se refiere al grupo

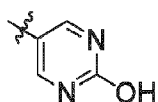


30 Además, se pretende que los átomos que forman los compuestos de las presentes realizaciones incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usan en la presente memoria, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

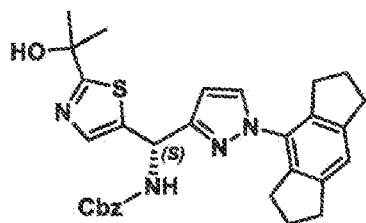
35 El alcance de los compuestos descritos en la presente memoria incluye la forma tautomérica de los compuestos. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un compuesto que se representa como que contiene el resto



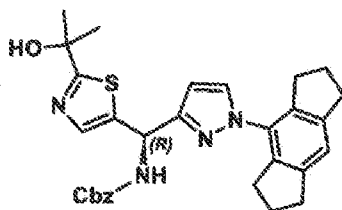
40 también pretende incluir la forma tautomérica que contiene el resto



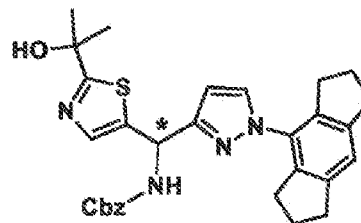
Los compuestos ilustrados no limitantes de las fórmulas descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más átomos estereogénicos (p. ej., carbono o azufre). Esta divulgación proporciona ejemplos de mezclas de estereoisómeros (p. ej., mezcla racémica de enantiómeros, mezcla de diastereómeros). Esta divulgación también puede describir y ejemplificar métodos para separar componentes individuales de dichas mezclas de estereoisómeros (p. ej., resolviendo los enantiómeros de una mezcla racémica). En los casos de compuestos que contienen un átomo de azufre estereogénico, los enantiómeros resueltos se representan gráficamente usando uno de los dos formatos siguientes: fórmulas A/B (representación tridimensional de cuña sólida y discontinua); y fórmula C ("estructuras planas con átomo estereogénico marcado con * (p. ej., carbono o azufre)).



Fórmula A



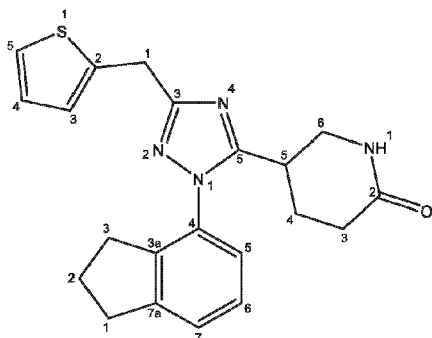
Fórmula B



Fórmula C

En los esquemas de reacción que muestran la resolución de una mezcla racémica, las fórmulas A/B y C solo pretenden transmitir que los enantiómeros constituyentes se resolvieron en forma pura enantiopura (ee de aproximadamente el 98 % o mayor). Los esquemas que muestran productos de resolución utilizando el formato de fórmula A/B no pretenden describir ni implicar ninguna correlación entre la configuración absoluta y el orden de elución. Algunos de los compuestos que se muestran en las tablas a continuación se representan gráficamente utilizando el formato de fórmula A/B.

Para mayor claridad, la presente invención no abarcará el siguiente compuesto:



o 5-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-2-ona, que, por consiguiente, se rechaza en toda la invención.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Niveles de expresión de ARN que codifica NLRP3 en pacientes con enfermedad de Crohn que responden y no responden a infliximab.

Figura 2: Niveles de expresión de ARN que codifica IL-1 β en pacientes con enfermedad de Crohn que responden y no responden a infliximab.

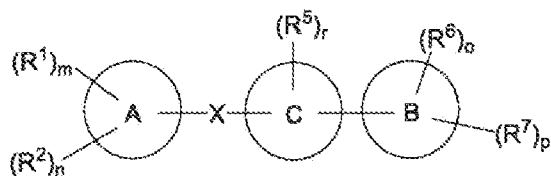
Figura 3: Niveles de expresión de ARN que codifica NLRP3 en pacientes con colitis ulcerosa (CU) que responden y no responden a infliximab.

Figura 4: Niveles de expresión de ARN que codifica IL-1 β en pacientes con colitis ulcerosa (CU) que responden y no responden a infliximab.

Figura 5: Diseño de la microplaca para medir la actividad de THP-1 de los compuestos probados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la realización uno, en la presente memoria, se divulga un compuesto de fórmula AA



Fórmula AA

en donde

$m = 0, 1 \text{ o } 2;$

$n = 0, 1 \text{ o } 2;$

$o = 1 \text{ o } 2;$

$p = 0, 1, 2 \text{ o } 3;$

$r = 0, 1, 2 \text{ o } 3;$

en donde

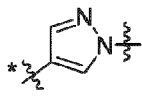
A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ; o

A es tiofenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ; o

A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ;

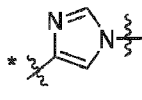
X se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-S(O)_q-$, $-O-$, $-NR^{14}-$, $-S(O)(NH)-$, $-S(O)(NR^{14})$, $CHCH_2NHCO$ arilo C_1-C_6 y CR^3NHR^4 ;

en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



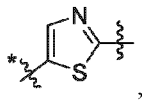
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o

en donde el anillo C opcionalmente sustituido es

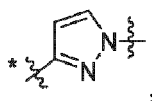


y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o

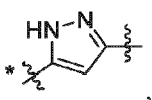
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



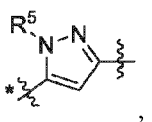
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



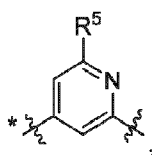
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



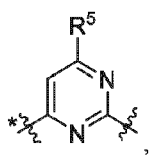
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



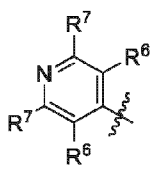
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X;
en donde B es fenilo sustituido con 1 o 2 R⁶ y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷, o
en donde el anillo B opcionalmente sustituido es



y en donde
al menos un R⁶ es *orto* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C¹-C⁶, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOOalquilo C₁-C₆, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹, en donde el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, oxo, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹;

cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C¹-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOOalquilo C₁-C₆, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, Oarilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R⁵ cicloalquilo C₃-C₇ o del R⁵ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

q es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de H y COOalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más arilo C₆-C₁₀;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y un alqueno C₂-C₆,

en donde R⁶ y R⁷ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alqueno C₂-C₆, ariloxi C₆-C₁₀ y S(O₂)alquilo C₁-C₆; y en donde el alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ con el que R⁶ o R⁷ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o NR⁸R⁹, o en donde R⁶ o R⁷ está opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹;

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆;

cada R⁸ y R⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ y CONR¹¹R¹², en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₇ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o

R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos; R¹³ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

en donde el grupo alqueno C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por oxo; y

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico, en donde cada heteroarilo, arilo o alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, las variables mostradas en cualquiera de las fórmulas de la presente memoria son las siguientes:

Las variables m y n

En algunas realizaciones, m = 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m = 0 o 1. En algunas realizaciones, m = 1 o 2. En algunas realizaciones, m = 0 o 2. En algunas realizaciones, m = 0. En algunas realizaciones, m = 1. En algunas realizaciones, m = 2. En algunas realizaciones, n = 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, n = 0 o 1. En algunas realizaciones, n = 1 o 2. En algunas realizaciones, n = 0 o 2. En algunas realizaciones, n = 0. En algunas realizaciones, n = 1. En algunas realizaciones, n = 2. En algunas realizaciones, m = 0 y n = 0. En algunas realizaciones, m = 1 y n = 0. En algunas realizaciones, m = 1 y n = 1.

La variable r

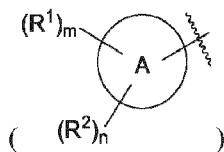
En algunas realizaciones, $r = 0, 1, 2$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 0, 1$ o 2 . En algunas realizaciones, $r = 0, 1$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 0, 2$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 1, 2$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 0$ o 1 . En algunas realizaciones, $r = 0$ o 2 . En algunas realizaciones, $r = 0$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 1$ o 2 . En algunas realizaciones, $r = 1$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 2$ o 3 . En algunas realizaciones, $r = 0$. En algunas realizaciones, $r = 1$. En algunas realizaciones, $r = 2$. En algunas realizaciones, $r = 3$.

El Anillo A y sustituciones en el anillo A

En algunas realizaciones, A es tiofenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 2 R^1 u opcionalmente sustituido con 2 R^2 . En algunas realizaciones, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 . En algunas realizaciones, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 . En algunas realizaciones, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiofenilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiazolilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es pirazolilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiofenilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es pirazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2 . En algunas realizaciones, A es tiofenilo, m es 0 o 1 y n es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, A es tiazolilo, m es 0 o 1 y n es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, A es pirazolilo, m es 0 o 1 y n es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, A es tiofenilo, m es 0 y n es 0 o 1. En algunas realizaciones, A es tiazolilo, m es 0 y n es 0 o 1. En algunas realizaciones, A es pirazolilo, m es 0 y n es 0 o 1. En algunas realizaciones, A es uno de los anillos que se describen a continuación en la presente memoria opcionalmente sustituido como se describe a continuación en la presente memoria, en donde en cada caso el enlace se muestra como roto por la línea ondulada



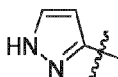
conecta A con el resto X de fórmula AA. En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido



es



En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



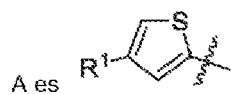
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



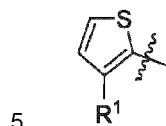
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



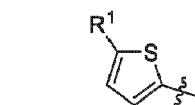
En algunas realizaciones, el anillo opcionalmente sustituido



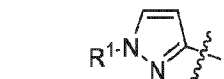
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



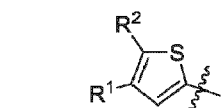
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



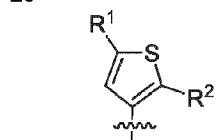
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



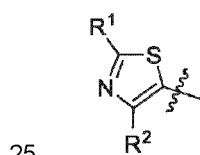
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



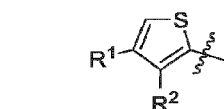
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



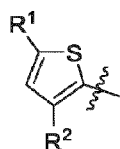
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



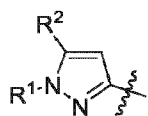
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es

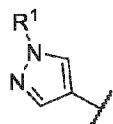


En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



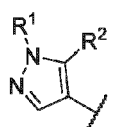
5

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



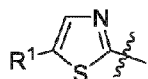
10

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es

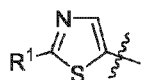


15

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es

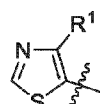


En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



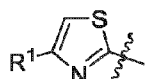
20

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



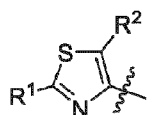
25

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



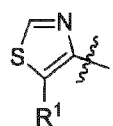
30

En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es

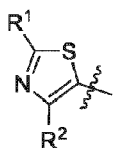


35

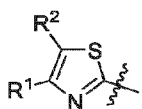
En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



En algunas realizaciones, el anillo A opcionalmente sustituido es



Los grupos R¹ y R²

En cualquiera de las fórmulas divulgadas en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, las definiciones de R¹ y R² abarcan situaciones en donde:

(a) cada aparición de R¹ y cada aparición de R² es un sustituyente monovalente como se describe en otra parte en la presente memoria;

(b) cuando m = n, y cada par de R¹ y R² están en átomos de carbono adyacentes, cada par de R¹ y R² tomados junto con el átomo al que cada uno está unido forma un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado independientemente como se describe en otra parte en la presente memoria;

y

(c) uno o más pares de R¹ y R² en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forman uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos seleccionados independientemente como se describe en otra parte en la presente memoria; y cada aparición restante de R¹ y R² (incluyendo par(es) de R¹ y R² en átomos adyacentes) es independientemente un sustituyente monovalente como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y Oalquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹;

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹;

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están cada uno sin sustituir;

o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹;

En algunas realizaciones,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, S(O)alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, oxo, o alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, oxo, alcoxi C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆; en donde el alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ está además opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, oxo, o alquilo C₁-C₆ en donde el alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ está además opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxilo, halo u oxo; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂alquilo C₁-C₆; CO₂cicloalquilo C₃-C₈; OCOalquilo C₁-C₆; OCOarilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NHalquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; S(O₂)NR¹¹R¹²; S(O)alquilo C₁-C₆; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas en la presente memoria, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 1-hidroxil-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxil-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxil-2-propilo; 1-hidroxil-1-ciclopropilo; 1-hidroxil-1-ciclobutilo; 1-hidroxil-1-ciclopentilo; 1-hidroxil-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-

dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; etoxicarbonilo; 2-metoxi-2-propilo; flúor; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; S(O₂)CH₃; y S(O₂)NR¹¹R¹².

5 En algunas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, metilo; metoxi; etoxi; isopropilo; 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; COCH₃; COPh; 2-metoxi-2-propilo; etoxicarbonilo; S(O₂)CH₃; y S(O₂)NR¹¹R¹².

10 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2-hidroxi-2-propilo, etoxicarbonilo, fenilo, metilo, etilo e isopropilo.

En algunas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, metilo; metoxi; etoxi; isopropilo; 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; COCH₃; COPh; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; etoxicarbonilo; SO₂CH₃ y S(O₂)NR¹¹R¹².

15 En algunas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en 2-hidroxi-2-propilo, etoxicarbonilo, fenilo, metilo, etilo e isopropilo.

En algunas realizaciones, m = 1; n = 0; y

20 R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

30 en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

35 en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.

40 En algunas realizaciones, m = 1; n = 0; y,

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, S(O)alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

45 en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y

50 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO-heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S-alquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², S(O)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

60 en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

5

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, S(O)alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

10

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y

15

R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

20

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y

R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆ o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

25

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y

30

R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

35

En algunas realizaciones, m = 1; n = 1; y

R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico no está sustituido.

40

Realizaciones particulares en donde m = 1 y n = 0:

45

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-2-metilpropan-2-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxio-2-propilo. En algunas realizaciones, R¹ es hidroximetilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-2-propilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos o más grupos hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos o más grupos hidroxilo, en donde uno de los dos o más grupos hidroxilo está enlazado al carbono conectado directamente al anillo A. En algunas realizaciones, R¹ es 1,2-dihidroxio-prop-2-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-1-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-1-ciclobutilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-1-ciclopentilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxio-1-ciclohexilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, R¹ es morfolinilo (p. ej., 1-morfolinilo). En algunas realizaciones, R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es 1-metilpirrolidin-2-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R¹ es COCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es COCH₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-

60

65

C₇ opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es 2-metoxi-2-propilo. En algunas realizaciones, R¹ es metoximetilo. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con NR⁸R⁹ en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R¹ es (metilamino)metilo. En algunas realizaciones, R¹ es (dimetilamino)metilo. En algunas realizaciones, R¹ es aminometilo. En algunas realizaciones, R¹ es N-metilacetamidometilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-(dimetilamino)et-1-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-(dimetilamino)prop-2-ilo. En algunas realizaciones, R¹ es (2-metoxi-et-1-il)(metil)aminometilo. En algunas realizaciones, R¹ es (metil)(acetil)aminometilo. En algunas realizaciones, R¹ es (metil)(ciclopropilmetil)aminometilo. En algunas realizaciones, R¹ es (metil)(2,2-difluoroet-1-il)aminometilo. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es haloalcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido como se define en otra parte de la presente memoria. En algunas realizaciones, R¹ es pirrolidinilmetilo (p. ej., pirrolidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R¹ es pirrolidinilmetilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3,3-difluoropirrolidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R¹ es azetidilmetilo (p. ej., azetidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R¹ es azetidilmetilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-metoxiazetidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R¹ es morfolinilmetilo (p. ej., morfolin-4-ilmetilo). En algunas realizaciones, R¹ es halo. En algunas realizaciones, R¹ es fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es cloro. En algunas realizaciones, R¹ es CN. En algunas realizaciones, R¹ es NO₂. En algunas realizaciones, R¹ es CO-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es CO-arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R¹ es CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros). En algunas realizaciones, R¹ es CO₂-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es COCO₂-cicloalquilo C₃-C₈. En algunas realizaciones, R¹ es OCO-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es OCO-arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R¹ es OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros). En algunas realizaciones, R¹ es OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros). En algunas realizaciones, R¹ es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo. En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones, R¹ es piridilo (p. ej., 4-piridilo). En algunas realizaciones, R¹ es pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo). En algunas realizaciones, R¹ es NH₂. En algunas realizaciones, R¹ es NH-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es N(alquilo C₁-C₆)₂. En algunas realizaciones, R¹ es CONR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R¹ es SF₅. En algunas realizaciones, R¹ es Salquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es S(O₂)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es S(O₂)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es S(O₂)NR¹¹R¹². En algunas realizaciones, R¹ es S(O₂)N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R¹ es S(O)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es S(O)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ está unido a un carbono de un anillo de arilo A. En algunas realizaciones, R¹ está unido a un carbono de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, R¹ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A.

40 **Realizaciones particulares en donde m = 1 y n = 1:**

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-2-metilpropan-2-ilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es isopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es 2-hidroxil-2-propilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es 1-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R¹ es hidroximetilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxietilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxietilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-2-propilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es fenilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es piridilo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es pirazolilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es SF₅. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es Salquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es S(O₂)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es S(O₂)CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es halo. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es cloro. En algunas realizaciones, R¹ es 2-hidroxil-2-propilo y R² es fluoro.

En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-1-ciclopropilo y R² es metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-1-ciclobutilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-1-ciclopentilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1-hidroxil-1-ciclohexilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y R² es alquilo C₁-C₆. En

algunas realizaciones, R¹ es morfolinilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R² es halo. En algunas realizaciones, R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo y R² es fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo y R² es cloro. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo y R² es metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es COCH₃ y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆ y R² es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es 2-metoxi-2-propilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹ y R² es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es (dimetilamino)metilo y R² es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹ y R² es halo. En algunas realizaciones, R¹ es (dimetilamino)metilo y R² es fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es (dimetilamino)metilo y R² es fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es (metilamino)metilo y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es aminometilo y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₆ y R² es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es metilo y R² es metilo.

En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es isopropilo. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es 1-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R² es hidroximetilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxietilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxietilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fenilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es piridilo. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es pirazolilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es SF₅. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es S-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es S(O₂)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es S(O₂)CH₃. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es halo.

En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es cloro. En algunas realizaciones, R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fluoro. En algunas realizaciones, R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-1-ciclopropilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-1-ciclobutilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-1-ciclopentilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1-hidroxi-1-ciclohexilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es morfolinilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es 1,3-dioxolan-2-ilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí y R¹ es halo. En algunas realizaciones, R² es 1,3-dioxolan-2-ilo y R¹ es fluoro. En algunas realizaciones, R² es 1,3-dioxolan-2-ilo y R¹ es cloro. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es COCH₃ y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆ y R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es 2-metoxi-2-propilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹ y R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R² es (dimetilamino)metilo y R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹ y R¹ es halo. En algunas realizaciones, R² es (dimetilamino)metilo y R¹ es fluoro. En algunas realizaciones, R² es (metilamino)metilo y R¹ es flúor. En algunas realizaciones, R² es aminometilo y R¹ es flúor.

En algunas realizaciones, R² es alcoxi C₁-C₆ y R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R² es metoxi y R¹ es (dimetilamino)metilo.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están cada uno unido a un carbono de un anillo de arilo A. En algunas realizaciones, R¹ y R² están cada uno unido a un carbono de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, R¹ está unido a un carbono y R² está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, R² está unido a un carbono y R¹ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico alifático C₆.

5 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico aromático C₆.

10 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

15 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico alifático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

20 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

25 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico alifático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

30 En algunas realizaciones, R¹ y R² están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

35 En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes, y R² comprende un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes, y R² comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes, y R² comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de oxígeno. En algunas realizaciones, R¹ y R² son diferentes, y R² comprende un átomo de azufre. En algunas realizaciones, R² y R¹ son diferentes, y R² comprende un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, R² y R¹ son diferentes, y R² comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R² y R¹ son diferentes, y R² comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de oxígeno. En algunas realizaciones, R² y R¹ son diferentes, y R² comprende un átomo de azufre. En algunas realizaciones, R¹ y R² son iguales. En algunas realizaciones, R¹ está en *para* o *meta* con respecto a R². En algunas realizaciones, R¹ está en *para* u *orto* con respecto a R². En algunas realizaciones, R¹ está en *orto* o *meta* con respecto a R². En algunas realizaciones, R¹ está en *para* con respecto a R². En algunas realizaciones, R¹ está en *meta* con respecto a R². En algunas realizaciones, R¹ está en *orto* con respecto a R².

45 El grupo X

En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)_q-, -O-, -NR¹⁴-, -S(O)(NH)-, -S(O)(NR¹⁴), CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)_q-, -O-, -NR¹⁴-, -S(O)(NH)-, CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -NR¹⁴-, -S(O)(NH)-, CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)-, CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -S(O)(NH)- y CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)- y CHNHCO₂CH₂Ph. En algunas realizaciones, X es -C(O)-. En algunas realizaciones, X es -S(O)_q-. En algunas realizaciones, X es -O-. En algunas realizaciones, X es -NR¹⁴-. En algunas realizaciones, X es -S(O)(NH)-. En

- 5 algunas realizaciones, la estereoquímica del S de -S(O)(NH)- es (R). En algunas realizaciones, la estereoquímica del S de -S(O)(NH)- es (S). En algunas realizaciones, X es CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, la estereoquímica del CH de CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ es (R). En algunas realizaciones, la estereoquímica del CH de CHCH₂NHCOarilo C₁-C₆ es (S). En algunas realizaciones, X es CR³NHR⁴. En algunas realizaciones, X es CHNHCO₂CH₂Ph. En algunas realizaciones, la estereoquímica del CH de CHNHCO₂CH₂Ph es (R). En algunas realizaciones, la estereoquímica del CH de CHNHCO₂CH₂Ph es (S).

La variable q

- 10 En algunas realizaciones, q es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 0 o 2. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2.

El grupo R³

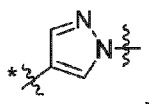
- 15 En algunas realizaciones, R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R³ es H. En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R³ es metilo.

El grupo R⁴

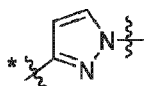
- 20 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de H y COOalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁴ es H. En algunas realizaciones, R⁴ es COOalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁴ es COOCH₂Ph.

El anillo C y las sustituciones en el anillo C

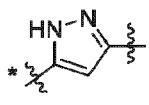
- 25 En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



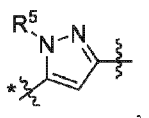
- 30 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



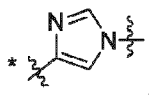
- 35 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



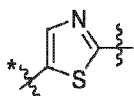
- 40 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



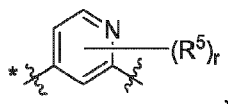
- 45 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



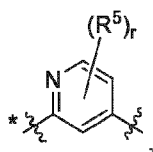
- 50 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



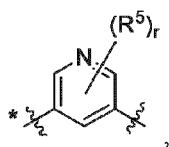
5 , y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



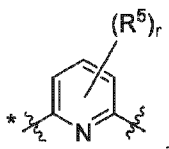
10 r es 0 o 1, y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



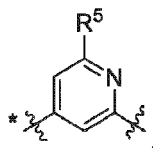
15 r es 0 o 1, y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



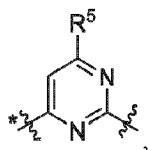
20 r es 0 o 1, y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



25 r es 0 o 1, y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



30 y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X. En algunas realizaciones, el anillo C opcionalmente sustituido es



35 y en donde el enlace que se muestra como el más cercano espacialmente al asterisco conecta con el grupo X

El grupo R⁵

- En algunas realizaciones, cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOalquilo C₁-C₆, NH-(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
- en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, Oarilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;
- en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R⁵ cicloalquilo C₃-C₇ o del R⁵ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;
- en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.
- En algunas realizaciones, cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOalquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
- en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, Oarilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;
- en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R⁵ cicloalquilo C₃-C₇ o del R⁵ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo;
- en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.
- En algunas realizaciones, cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOalquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
- en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, COOalquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCOalquilo C₁-C₆ y NHCOalquilo C₁-C₆.

Realizaciones particulares en donde r = 1

- En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxio-2-metilpropan-2-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, R⁵ es isopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es isopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R⁵ es 2-hidroxio-2-propilo. En algunas realizaciones, R⁵ es hidroximetilo. En algunas

realizaciones, R⁵ es 1-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxi-2-propilo. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos o más grupos hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos o más grupos hidroxilo, en donde uno de los dos o más grupos hidroxilo está enlazado al carbono conectado directamente al anillo A. En algunas realizaciones, R⁵ es 1,2-dihidroxi-prop-2-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxi-1-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxi-1-ciclobutilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxi-1-ciclopentilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-hidroxi-1-ciclohexilo. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas realizaciones, R⁵ es morfolinilo (p. ej., 1-morfolinilo). En algunas realizaciones, R⁵ es 1,3-dioxolan-2-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es 1-metilpirrolidin-2-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con hidroxilo en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R⁵ es COCH₃. En algunas realizaciones, R⁵ es COCH₂CH₃. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es 2-metoxi-2-propilo. En algunas realizaciones, R⁵ es metoximetilo. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con NR⁸R⁹ en el carbono directamente conectado al anillo A. En algunas realizaciones, R⁵ es (metilamino)metilo. En algunas realizaciones, R⁵ es (dimetilamino)metilo. En algunas realizaciones, R⁵ es aminometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es N-metilacetamidometilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es 1-(dimetilamino)et-1-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 2-(dimetilamino)prop-2-ilo. En algunas realizaciones, R⁵ es (2-metoxi-et-1-il)(metil)aminometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es (metil)(acetil)aminometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es (metil)(ciclopropilmetil)aminometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es (metil)(2,2-difluoroet-1-il)aminometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R⁵ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R⁵ es haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es haloalcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido como se define en otra parte de la presente memoria. En algunas realizaciones, R⁵ es pirrolidinilmetilo (p. ej., pirrolidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R⁵ es pirrolidinilmetilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3,3-difluoropirrolidin-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R⁵ es azetidilmetilo (p. ej., azetidín-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R⁵ es azetidilmetilo opcionalmente sustituido (p. ej., 3-metoxiazetidín-1-ilmetilo). En algunas realizaciones, R⁵ es morfolinilmetilo (p. ej., morfolín-4-ilmetilo). En algunas realizaciones, R⁵ es halo. En algunas realizaciones, R⁵ es fluoro. En algunas realizaciones, R⁵ es cloro. En algunas realizaciones, R⁵ es CN. En algunas realizaciones, R⁵ es NO₂. En algunas realizaciones, R⁵ es CO-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es CO-arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁵ es CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros). En algunas realizaciones, R⁵ es CO-alquilo ₂C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es CO-cicloalquilo ₂C₃-C₈. En algunas realizaciones, R⁵ es OCO-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es OCO-arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁵ es OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros). En algunas realizaciones, R⁵ es OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros). En algunas realizaciones, R⁵ es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R⁵ es fenilo. En algunas realizaciones, R⁵ es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones, R⁵ es piridilo (p. ej., 4-piridilo). En algunas realizaciones, R⁵ es pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo). En algunas realizaciones, R⁵ es NH₂. En algunas realizaciones, R⁵ es NH-alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es N(alquilo C₁-C₆)₂. En algunas realizaciones, R⁵ es CONR⁸R⁹. En algunas realizaciones, R⁵ es SF₅. En algunas realizaciones, R⁵ es Salquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es S(O₂)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es S(O₂)CH₃. En algunas realizaciones, R⁵ es S(O₂)NR⁵¹R⁵². En algunas realizaciones, R⁵ es S(O₂)N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R⁵ es S(O)alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁵ es S(O)CH₃. En algunas realizaciones, R⁵ está unido a un carbono de un anillo de arilo A. En algunas realizaciones, R⁵ está unido a un carbono de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, R⁵ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A.

55 **Realizaciones particulares en donde r = 2:**

En algunas realizaciones, un R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y el otro R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 2-hidroxi-2-propilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 2-hidroxi-2-propilo y el otro R⁵ es isopropilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 2-hidroxi-2-propilo y el otro R⁵ es 1-hidroxietilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es hidroximetilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 1-hidroxietilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 2-hidroxietilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es 1-hidroxi-2-propilo y el otro R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, un R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo y el otro R⁵ es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, un R⁵ es 2-hidroxi-2-propilo y el otro R⁵ es fenilo. En

5

10

30

35

45

En algunas realizaciones, un R^5 es alcoxi C_1-C_6 , y el otro R^5 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más NR^9 . En algunas realizaciones, un R^5 es metoxi y el otro R^5 es (dimetilamino)metilo. En algunas realizaciones, R^5 y R^5 están cada uno unido a un carbono de un anillo de arilo A. En algunas realizaciones, R^5 y R^5 están cada uno unido a un carbono de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, un R^5 está unido a un carbono y el otro R^5 está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A. En algunas realizaciones, un R^5 está unido a un carbono y el otro R^5 está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo A.

En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de oxígeno. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende un átomo de azufre. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende 1 o 2 (p. ej., 1) átomos de oxígeno. En algunas realizaciones, cada R^5 es diferente, y al menos un R^5 comprende un átomo de azufre. En algunas realizaciones, todos los R^5 son iguales. En algunas realizaciones, un R^5 es *para* o *meta* con respecto al otro R^5 . En algunas realizaciones, un R^5 es *para* u *orto* con respecto al otro R^5 . En algunas realizaciones, un R^5 es *orto* o *meta* con respecto al otro R^5 . En algunas realizaciones, un R^5 es *para* con respecto al otro R^5 . En algunas realizaciones, un R^5 es *meta* con respecto al otro R^5 . En algunas realizaciones, un R^5 es *orto* con respecto al otro R^5 .

Las variables o y p

En algunas realizaciones, o = 1 o 2. En algunas realizaciones, o =. En algunas realizaciones, o = 2. En algunas realizaciones, p = 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones, p = 0. En algunas realizaciones, p = 1. En algunas realizaciones, p = 2. En algunas realizaciones, o = 1 y p = 0. En algunas realizaciones, o = 2 y p = 0. En algunas realizaciones, o = 1 y p = 1. En algunas realizaciones, o = 1 y p = 2. En algunas realizaciones, o = 2 y p = 1. En algunas realizaciones, o = 2 y p = 2. En algunas realizaciones, o = 2 y p = 3.

El anillo B y sustituciones en el anillo B

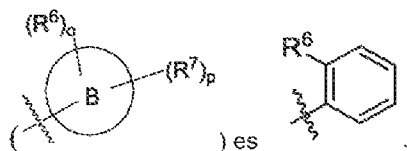
En algunas realizaciones, B es fenilo sustituido con 1 o 2 R^6 y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

En algunas realizaciones, B es uno de los anillos que se describen a continuación en la presente memoria, sustituido como se describe a continuación en la presente memoria, en donde en cada caso el enlace se muestra como roto por la línea ondulada

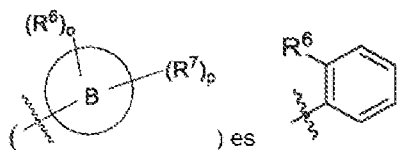


conecta B con el anillo C de fórmula AA.

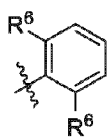
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido



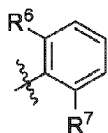
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido



En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

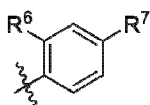


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



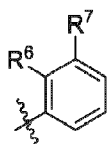
5

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



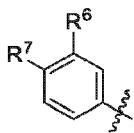
10

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



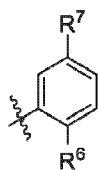
15

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

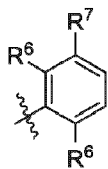


20

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

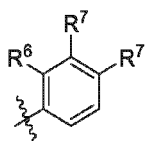


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



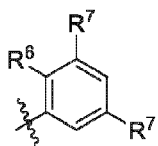
25

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



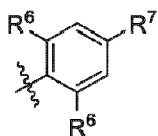
30

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



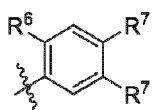
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

5



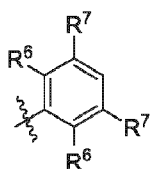
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

10



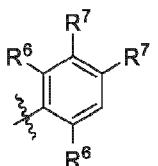
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

15



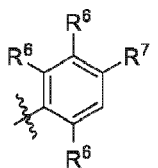
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

20

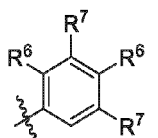


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

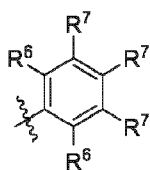
25



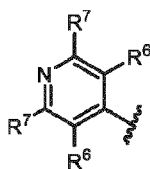
En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

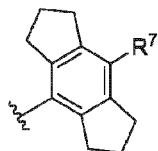


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



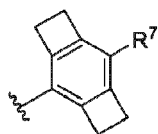
5

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



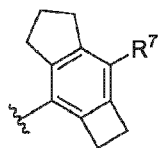
10

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



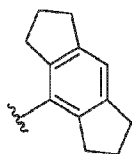
15

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

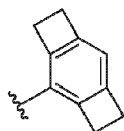


20

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

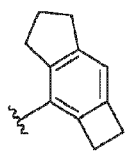


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

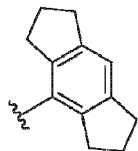


25

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

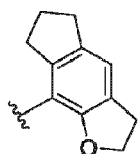


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



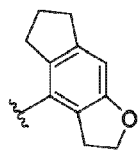
5

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



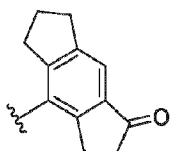
10

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



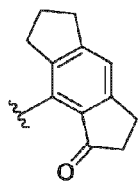
15

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

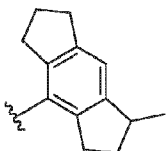


20

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

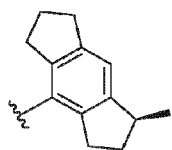


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

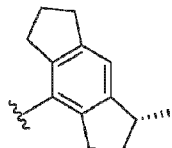


25

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

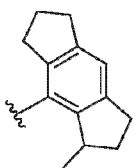


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



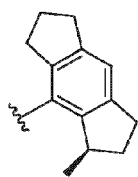
5

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



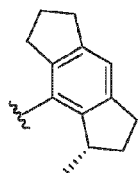
10

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



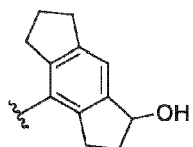
15

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

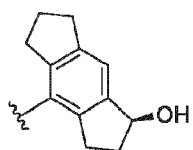


20

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

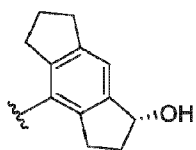


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

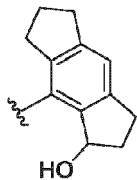


25

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es

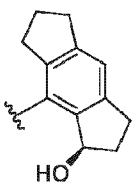


En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



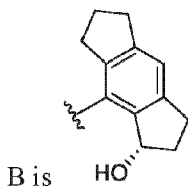
5

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



10

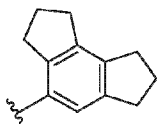
En algunas realizaciones, el anillo sustituido



B is

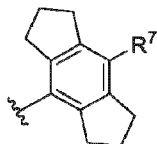
15

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



20

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



Los grupos R^6 y R^7

25

En cualquiera de las fórmulas divulgadas en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, las definiciones de R^6 y R^7 abarcan situaciones en donde:

(a) cada aparición de R^6 y cada aparición de R^7 es un sustituyente monovalente como se describe en otra parte en la presente memoria;

30

(b) cuando $o = p$, y cada par de R^6 y R^7 están en átomos de carbono adyacentes, cada par de R^6 y R^7 tomados junto con el átomo al que cada uno está unido forma un anillo carbocíclico o heterocíclico seleccionado independientemente como se describe en otra parte en la presente memoria;

35

y

- (c) uno o más pares de R⁶ y R⁷ en átomos de carbono adyacentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada uno, forman uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos seleccionados independientemente como se describe en otra parte en la presente memoria; y cada aparición restante de R⁶ y R⁷ (incluyendo par(es) de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes) es independientemente un sustituyente monovalente como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones,

- 10 R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y un alquenilo C₂-C₆,
- 15 en donde R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
- 20 hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquinilo C₂-C₆,
- 25 ariloxi C₆-C₁₀ y S(O₂)alquilo C₁-C₆; y en donde el alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ con el que R⁶ o R⁷ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o NR⁸R⁹, o en donde R⁶ o R⁷ está opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
- 30 en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;
- 35 o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.
- 40

En algunas realizaciones,

- 45 R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₈, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y un alquenilo C₂-C₆,
- 50 en donde R⁶ y R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
- 55 hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquinilo C₂-C₆,
- 60 ariloxi C₆-C₁₀ y S(O₂)alquilo C₁-C₆; y en donde el alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ con el que R⁶ o R⁷ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o NR⁸R⁹, o en donde R⁶ o R⁷ está opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
- 65 en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente

sustituídos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquínilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquínilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, NO_2 , COalquilo C_1-C_6 , CO₂alquilo C_1-C_6 , OCOalquilo C_1-C_6 , OCOarilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2 , NHalquilo C_1-C_6 , N(alquilo C_1-C_6)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C_1-C_6 , S(O₂)alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C_1-C_6 , CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C_1-C_6 , OCO-arilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C_1-C_6 , NHCO-arilo C_6-C_{10} , NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C_2-C_6 ;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C_6-C_{10} , NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 y O-alquilo C_1-C_6 ;

o al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C_4-C_8 o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halo, CN, NO_2 , COalquilo C_1-C_6 , CO₂alquilo C_1-C_6 , CO₂cicloalquilo C_3-C_8 , OCOalquilo C_1-C_6 , OCOarilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2 , NHalquilo C_1-C_6 , N(alquilo C_1-C_6)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C_1-C_6 , S(O₂)alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C_1-C_6 , CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C_1-C_6 , OCO-arilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C_1-C_6 , NHCO-arilo C_6-C_{10} , NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C_2-C_6 ;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C_6-C_{10} , NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están sin sustituir;

o al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C_4-C_8 o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones,

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halo, CN, NO_2 , COalquilo C_1-C_6 , CO₂alquilo C_1-C_6 , CO₂cicloalquilo C_3-C_8 , OCOalquilo C_1-C_6 , OCOarilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2 , NHalquilo C_1-C_6 , N(alquilo C_1-C_6)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C_1-C_6 , S(O₂)alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están cada uno sin sustituir;

o al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C_4-C_8 o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros

que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.

5

En algunas realizaciones,

10

R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆; CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

15

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquínilo C₂-C₆;

20

y R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

25

o R⁶ y R⁷, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

30

En algunas realizaciones,

35

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

40

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

45

En algunas realizaciones,

50

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

55

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

60

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

65

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₄, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₅, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C_4 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C_5 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico alifático C_6 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones,

al menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, dos pares de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C_4-C_7 o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.

En algunas de estas realizaciones, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C_4-C_7 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.

En ciertas realizaciones, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C_4-C_6 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.

En algunas de las realizaciones anteriores, un segundo par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C_5 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.

En otras ciertas realizaciones anteriores, un segundo par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C_4 , en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.

En otras ciertas realizaciones anteriores, un segundo par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 1; p = 0; y

R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, o = 1; p = 1; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 1; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆; CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

y R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o R⁶ y R⁷, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆; CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico (p. ej., anillo carbocíclico alifático) C₄-C₇ (p. ej., C₄-C₆) o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros (p. ej., de 5 a 6 miembros) que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo,

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

5 en donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo u oxo.

En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

10 un R⁶ y un R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

15 En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

un R⁶ y un R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆ o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

25 En algunas realizaciones, o = 1 o 2; p = 1, 2 o 3; y

un R⁶ y un R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico no está sustituido.

30 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde cada anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

40 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₆ o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

45 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₅, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

55 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

60 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C₄, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con

los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C₅, en donde cada uno del anillo carbocíclico C₄ y C₅ está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C₅, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S (p. ej., un anillo heterocíclico de 5 miembros, p. ej., un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo), en donde cada anillo carbocíclico y heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico no está sustituido.

En algunas realizaciones, o = 2; y p = 2 o 3; y

dos pares de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas de estas realizaciones, un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₇, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En ciertas realizaciones, un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas de las realizaciones anteriores, un segundo par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En otras ciertas realizaciones anteriores, un segundo par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En otras ciertas realizaciones anteriores, un segundo par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

Realizaciones particulares en donde o = 1; p = 0:

En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R⁶ es isopropilo. En algunas realizaciones, R⁶ es etilo. En algunas realizaciones, R⁶ es metilo. En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo. En algunas realizaciones, R⁶ es trifluorometilo. En algunas realizaciones, R⁶ es trifluorometoxi. En algunas realizaciones, R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇. En algunas realizaciones, R⁶ es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁶ es halo. En algunas realizaciones, R⁶ es cloro. En algunas realizaciones, R⁶ es fluoro. En algunas realizaciones, R⁶ es ciano. En algunas realizaciones, R⁶ está unido a un carbono de un anillo de arilo B. En algunas realizaciones, R⁶ está unido a un carbono de un anillo heteroarilo B. En algunas realizaciones, R⁶ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo B.

- al menos un R⁶ es metoxi. En algunas realizaciones, o = 1; p = 1; R⁷ es isopropilo y R⁶ es metoxi. En algunas realizaciones, o = 2; p = 1; R⁷ es isopropilo y al menos un R⁶ es metoxi. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es alquilo C₁-C₆ y al menos un R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es isopropilo y al menos un R⁶ es trifluorometoxi. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es halo, y al menos un R⁶ es haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas realizaciones, o = 1; p = 1; R⁷ es cloro y R⁶ es trifluorometilo. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es halo y al menos un R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es cloro y al menos un R⁶ es trifluorometoxi. En algunas realizaciones, o = 1; p = 1; R⁷ es cloro y R⁶ es trifluorometoxi. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y al menos un R⁶ es halo. En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; al menos un R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro. En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están cada uno unido a un carbono de un anillo de arilo B. En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están cada uno unido a un carbono de un anillo heteroarilo B. En algunas realizaciones, R⁶ está unido a un carbono y R⁷ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo B. En algunas realizaciones, R⁷ está unido a un carbono y R⁶ está unido a un nitrógeno de un anillo heteroarilo B.
- En algunas realizaciones, un R⁶ y un R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico alifático C₅.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico alifático C₆.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico aromático C₆.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico alifático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico alifático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- En algunas realizaciones, un R⁶ y un R⁷ están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,
- en donde el anillo está condensado con el anillo B en las posiciones 2 y 3 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NH(CO).
- En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,

en donde el anillo está condensado con el anillo B en las posiciones 2 y 3 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NR³(CO).

En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes; y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₄-C₈ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 1; p = 2; y

un par de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes; y dicho par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes; un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₄ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹; y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- 5 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.
- 10 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo carbocíclico C₆ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- 15 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆.
- 20 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico aromático C₆.
- 25 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- 30 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico alifático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- 35 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- 40 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.
- 45 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico alifático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- 50 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico alifático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.
- 55 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y
- 60 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

5 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes; un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₄₋₈ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C_{1-C6}, alcoxi C_{1-C6}, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_{1-C6}, arilo C_{6-C10}, y CONR⁸R⁹; y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C_{1-C6}, alcoxi C_{1-C6}, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_{1-C6}, arilo C_{6-C10}, y CONR⁸R⁹.

15 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico alifático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes; un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₅ opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C_{1-C6}, alcoxi C_{1-C6}, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_{1-C6}, arilo C_{6-C10}, y CONR⁸R⁹; y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C_{1-C6}, alcoxi C_{1-C6}, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C_{1-C6}, arilo C_{6-C10}, y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico alifático de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C_{4-C8} o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,

en donde uno de los dos anillos está condensado con el anillo B en las posiciones 2 y 3 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NR³(CO), y el otro de los dos anillos está condensado con el anillo B en las posiciones 5 y 6 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NH(CO).

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2 o 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan independientemente forman un anillo carbocíclico C_{4-C8} o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,

en donde uno de los dos anillos está condensado con el anillo B en las posiciones 2 y 3 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NR³(CO), y el otro de los dos anillos está condensado con el anillo B en las posiciones 4 y 5 con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NH(CO).

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

5 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄.

10 En algunas realizaciones, o = 2; p = 2; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

15 En algunas realizaciones, o = 2; p = 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁷ es halo (p. ej., Cl o F).

20 En algunas realizaciones, o = 2; p = 3; y

dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁷ es CN.

25 En algunas realizaciones, un R⁷ es pirazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 3-pirazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 4-pirazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 5-pirazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es tiazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 4-tiazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 5-tiazolilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es furilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 2-furilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es tiofenilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es 2-tiofenilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R⁷ es cicloalquenilo (p. ej., ciclopentenilo, p. ej., 1-ciclopentenilo) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

45 En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo o propilo, p. ej., 2-propilo) opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, NR⁸R⁹ (p. ej., dimetilamino), o arilo C₆-C₁₀ (p. ej., fenilo, naftilo, o metilendioxfenilo) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

50 En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, NR⁸R⁹ (p. ej., dimetilamino), o arilo C₆-C₁₀ (p. ej., fenilo, naftilo, o metilendioxfenilo) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más ariloxi C₆-C₁₀ (p. ej., fenoxi) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

55 En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más CN y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

60 En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (p. ej., F, Cl) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

En algunas realizaciones, un R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más COOalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, CO₂*t*-Bu) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

En algunas realizaciones, un R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más $S(O_2)$ alquilo C_1-C_6 (p. ej., $S(O_2)$ metilo) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

5 En algunas realizaciones, un R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros (p. ej., morfolinilo) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

10 En algunas realizaciones, un R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más $CONR^8R^9$ (p. ej., amido no sustituido) y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA. En algunas realizaciones, un R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo o propilo, p. ej., 2-propilo) y con uno o más halo (p. ej., F, Cl), y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA y está en *para* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA.

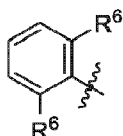
En algunas realizaciones, R^6 y R^7 están cada uno unido a un carbono de un anillo de arilo B.

15 En algunas realizaciones, R^6 y R^7 están cada uno unido a un carbono de un anillo de heteroarilo B.

En algunas realizaciones, R^6 está unido a un carbono y R^7 está unido a un nitrógeno de un anillo de heteroarilo B.

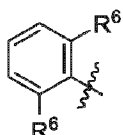
20 En algunas realizaciones, R^7 está unido a un carbono y R^6 está unido a un nitrógeno de un anillo de heteroarilo B.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



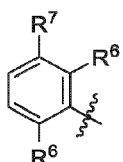
25 y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halo, CN, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C_1-C_6 , $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COOalquilo C_1-C_6 , $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCOalquilo C_1-C_6 , OCOarilo C_6-C_{10} , OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCOalquilo C_1-C_6 , NHCOarilo C_6-C_{10} , NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCOalquinilo C_2-C_6 .

35 En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



40 y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , en donde el alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN u oxo.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



45 en donde cada R^6 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halo, CN, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C_1-C_6 , $CONR^8R^9$ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

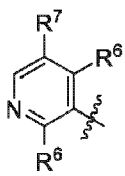
50 en donde el alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO-alquilo C_1-C_6 , $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4

a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o R⁶ y R⁷, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



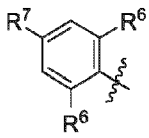
en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o R⁶ y R⁷, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

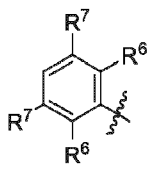
en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-

C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R⁶ es isopropilo. En algunas realizaciones, R⁷ es halo (p. ej., F).

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



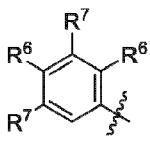
en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

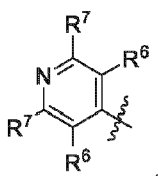
en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-

arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



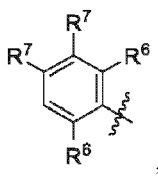
en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



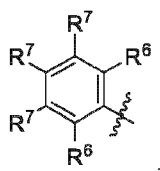
en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o R⁶ y R⁷, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹.

En algunas realizaciones, el anillo B sustituido es



en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, CO-alquilo C₁-C₆, CO₂-alquilo C₁-C₆, CO₂-cicloalquilo C₃-C₆, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a dos alcoxi C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₇ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, y CONR⁸R⁹;

El grupo R¹⁴

En algunas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico, o arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico, en donde cada heteroarilo, arilo o alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶. En algunas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico, en donde cada heteroarilo, arilo o alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶. En algunas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹⁴ es metilo. En algunas realizaciones, R¹⁴ es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶. En algunas realizaciones, R¹⁴ es arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶.

El grupo R¹⁰

En algunas realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹⁰ es metilo. En algunas realizaciones, R¹⁰ es etilo.

5 Los grupos R⁸ y R⁹

En algunas realizaciones, cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ y CONR¹¹R¹²; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₇ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas realizaciones, cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (C=NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ y CONR¹¹R¹²; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₇ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas realizaciones, cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R⁸ en cada aparición es hidrógeno y cada R⁹ en cada aparición es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, cada R⁸ en cada aparición es hidrógeno y cada R⁹ en cada aparición es metilo. En algunas realizaciones, cada R⁸ en cada aparición es hidrógeno y cada R⁹ en cada aparición es etilo. En algunas realizaciones, cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición es metilo. En algunas realizaciones, cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición es etilo. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 miembros. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 miembros. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 miembros. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno además del nitrógeno al que están unidos. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno además del nitrógeno al que están unidos. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 7 miembros.

35 El grupo R¹³

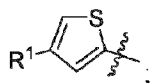
En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, R¹³ es metilo. En algunas realizaciones, R¹³ es etilo. En algunas realizaciones, R¹³ es arilo C₆-C₁₀. En algunas realizaciones, R¹³ es fenilo. En algunas realizaciones, R¹³ es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

40 Los grupos R¹¹ y R¹²

En algunas realizaciones, cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R¹¹ en cada aparición es hidrógeno y cada R¹² en cada aparición es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, cada R¹¹ en cada aparición es hidrógeno y cada R¹² en cada aparición es metilo. En algunas realizaciones, cada R¹¹ en cada aparición es hidrógeno y cada R¹² en cada aparición es etilo. En algunas realizaciones, cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición es metilo. En algunas realizaciones, cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición es etilo.

50 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA,

el anillo A sustituido es



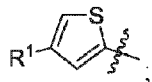
55 y R¹ se selecciona de:

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; COalquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂alquilo C₁-C₆; CO₂cicloalquilo C₃-C₈; OCOalquilo C₁-C₆; OCOarilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

C₆-C₁₀ arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NHalquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es

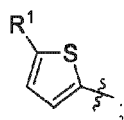
5



y R¹ se selecciona de:

- 10 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

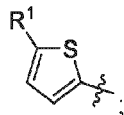
- 15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ se selecciona de: alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es

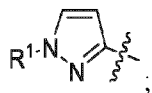
30



y R¹ se selecciona de:

- 35 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

- 40 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



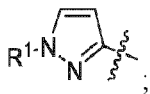
y R¹ se selecciona de:

45

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SF₅; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

50

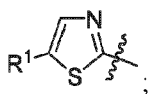
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



5 y R¹ se selecciona de:

1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

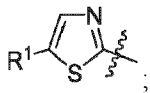
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



15 y R¹ se selecciona de:

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SFs; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

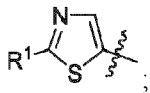
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



30 y R¹ se selecciona de:

1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

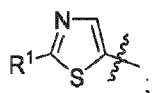
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



40 y R¹ se selecciona de:

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SFs; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

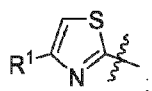
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ se selecciona de:

- 5 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

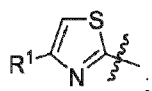
- 10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ se selecciona de:

- 15 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SFs; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

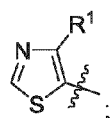
- 25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ se selecciona de:

- 30 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclopropilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

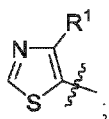
- 35 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



- 40 y R¹ se selecciona de:

- alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más oxo; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más oxo; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más NR⁸R⁹; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más NR⁸R⁹; haloalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; halo; CN; NO₂; CO-alquilo C₁-C₆; CO-arilo C₆-C₁₀; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO₂-alquilo C₁-C₆; CO₂-cicloalquilo C₃-C₈; OCO-alquilo C₁-C₆; OCO-arilo C₆-C₁₀; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); arilo C₆-C₁₀; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH₂; NH-alquilo C₁-C₆; N(alquilo C₁-C₆)₂; CONR⁸R⁹; SFs; y S(O₂)alquilo C₁-C₆.

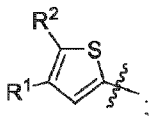
- 50 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ se selecciona de:

- 5 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo; metilo; isopropilo; 2-hidroxi-2-propilo; hidroximetilo; 1-hidroxietilo; 2-hidroxietilo; 1-hidroxi-2-propilo; 1-hidroxi-1-ciclobutilo; 1-hidroxi-1-ciclopentilo; 1-hidroxi-1-ciclohexilo; morfolinilo; 1,3-dioxolan-2-ilo; COCH₃; COCH₂CH₃; 2-metoxi-2-propilo; (dimetilamino)metilo; 1-(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; y S(O₂)CH₃.

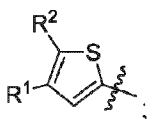
- 10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

- 15 R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es arilo C₆-C₁₀; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es SFs; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es halo; R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es halo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R² es metilo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es arilo C₆-C₁₀; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es SFs. R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es S(O₂)alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es halo; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es halo.
- 30
- 35

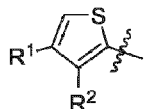
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



- 40 y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones: R¹ es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es isopropilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 2-hidroxi-2-propilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 1-hidroxietilo; R¹ es hidroximetilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es fenilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es piridilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es pirazolilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo, y R² es S(O₂)CH₃; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es cloro; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es flúor; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R² es metilo; R¹ es morfolinilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es flúor; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es cloro; R¹ es COCH₃, y R² es metilo; R¹ es 2-metoxi-2-propilo, y R² es metilo; R² es (dimetilamino)metilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es isopropilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es 1-hidroxietilo; R² es hidroximetilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fenilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es piridilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es pirazolilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es S(O₂)CH₃; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es cloro;
- 50
- 55

R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es flúor; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R¹ es metilo; R² es morfolinilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es flúor; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es cloro; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; R² es COCH₃, y R¹ es metilo; o R² es 2-metoxi-2-propilo, y R¹ es metilo.

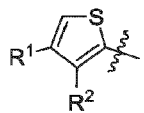
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



; y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es arilo C₆-C₁₀; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es SFs; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es S(O₂)alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es halo; R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R² es halo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R² es metilo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es arilo C₆-C₁₀; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es SFs. R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es S(O₂)alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es halo; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; o R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R¹ es alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es

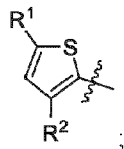


y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

R¹ es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es isopropilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 2-hidroxi-2-propilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 1-hidroxietilo; R¹ es hidroximetilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es fenilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es piridilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es pirazolilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo, y R² es S(O₂)CH₃; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es cloro; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es flúor; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R² es metilo; R¹ es morfolinilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es flúor; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es cloro; R¹ es COCH₃, y R² es metilo; R¹ es 2-metoxi-2-propilo, y R² es metilo; R¹ es (dimetilamino)metilo, y R² es metilo; R² es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es isopropilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es 1-hidroxietilo; R² es hidroximetilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fenilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es piridilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es pirazolilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es S(O₂)CH₃; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es cloro; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es flúor; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R¹ es metilo; R² es morfolinilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es

flúor; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es cloro; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; R² es (dimetilamino)metilo, y R¹ es metilo; R² es COCH₃, y R¹ es metilo; o R² es 2-metoxi-2-propilo, y R¹ es metilo.

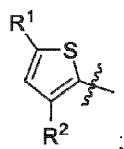
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

- 10 R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es arilo C₆-C₁₀; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es SFs; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es S(O₂)alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es halo; R¹ es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R² es halo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R² es metilo; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R² es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es SFs. R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es S(O₂)alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es halo; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más NR⁸R⁹, y R¹ es halo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; o R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆, y R¹ es alquilo C₁-C₆.

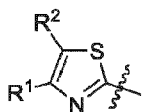
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

- 35 R¹ es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es isopropilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 2-hidroxi-2-propilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 1-hidroxietilo; R¹ es hidroximetilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es fenilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es piridilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es pirazolilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo, y R² es S(O₂)CH₃; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es cloro; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es flúor; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R² es metilo; R¹ es morfolinilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es flúor; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es cloro; R¹ es COCH₃ y R² es metilo; R¹ es 2-metoxi-2-propilo, y R² es metilo; R¹ es (dimetilamino)metilo, y R² es metilo. R² es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es isopropilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es 1-hidroxietilo; R² es hidroximetilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fenilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es piridilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es pirazolilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es S(O₂)CH₃; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es cloro; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es flúor; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R¹ es metilo; R² es morfolinilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es flúor; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es cloro; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; R² es (dimetilamino)metilo, y R¹ es metilo; R² es COCH₃ y R¹ es metilo; o R² es 2-metoxi-2-propilo, y R¹ es metilo.

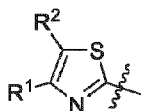
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



; y R^1 y R^2 son una de las siguientes combinaciones:

R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es arilo C_6-C_{10} ; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es SFs; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es $S(O_2)$ alquilo C_1-C_6 ; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es halo; R^1 es cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^1 es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^2 es halo; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R^2 es metilo; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6 , y R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más NR^8R^9 , y R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más NR^8R^9 , y R^2 es halo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es arilo C_6-C_{10} ; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es SFs. R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es $S(O_2)$ alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es halo; R^2 es cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es halo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más NR^8R^9 , y R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más NR^8R^9 , y R^1 es halo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R^1 es metilo; o R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_1-C_6 , y R^1 es alquilo C_1-C_6 .

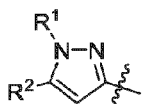
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



; y R^1 y R^2 son una de las siguientes combinaciones:

R^1 es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R^2 es metilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es metilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es isopropilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es 2-hidroxi-2-propilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es 1-hidroxietilo; R^1 es hidroximetilo y R^2 es metilo; R^1 es 1-hidroxietilo y R^2 es metilo; R^1 es 2-hidroxietilo y R^2 es metilo; R^1 es 1-hidroxi-2-propilo y R^2 es metilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es fenilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es piridilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es pirazolilo; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo, y R^2 es $S(O_2)CH_3$; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es cloro; R^1 es 2-hidroxi-2-propilo y R^2 es flúor; R^1 es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R^2 es metilo; R^1 es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R^2 es metilo; R^1 es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R^2 es metilo; R^1 es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R^2 es metilo; R^1 es morfolinilo, y R^2 es metilo; R^1 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^2 es metilo; R^1 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^2 es flúor; R^1 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^2 es cloro; R^1 es $COCH_3$ y R^2 es metilo; R^1 es 2-metoxi-2-propilo, y R^2 es metilo; R^1 es (dimetilamino)metilo, y R^2 es metilo. R^2 es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R^1 es metilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es metilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es isopropilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es 1-hidroxietilo; R^2 es hidroximetilo y R^1 es metilo; R^2 es 1-hidroxietilo y R^1 es metilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es metilo; R^2 es 1-hidroxi-2-propilo y R^1 es metilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es fenilo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es piridilo; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es pirazolilo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es $S(O_2)CH_3$; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es cloro; R^2 es 2-hidroxi-2-propilo y R^1 es flúor; R^2 es cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R^1 es metilo; R^2 es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R^1 es metilo; R^2 es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R^1 es metilo; R^2 es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R^1 es metilo; R^2 es morfolinilo, y R^1 es metilo; R^2 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^1 es metilo; R^2 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^1 es flúor; R^2 es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R^1 es cloro; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R^1 es metilo; R^2 es (dimetilamino)metilo, y R^1 es metilo; R^2 es $COCH_3$ y R^1 es metilo; o R^2 es 2-metoxi-2-propilo, y R^1 es metilo.

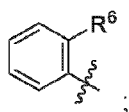
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido A es



; y R¹ y R² son una de las siguientes combinaciones:

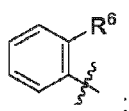
- 5 R¹ es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es isopropilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 2-hidroxi-2-propilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es 1-hidroxietilo; R¹ es hidroximetilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxietilo y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-2-propilo y R² es metilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es fenilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es piridilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es pirazolilo; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo, y R² es S(O₂)CH₃; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es cloro; R¹ es 2-hidroxi-2-propilo y R² es flúor; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R² es metilo; R¹ es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R² es metilo; R¹ es morfolinilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es metilo; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es flúor; R¹ es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R² es cloro; R¹ es COCH₃ y R² es metilo; R¹ es 2-metoxi-2-propilo, y R² es metilo; R¹ es (dimetilamino)metilo, y R² es metilo. R² es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es isopropilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es 1-hidroxietilo; R² es hidroximetilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxietilo y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-2-propilo y R¹ es metilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es fenilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es piridilo; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es pirazolilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es S(O₂)CH₃; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es cloro; R² es 2-hidroxi-2-propilo y R¹ es flúor; R² es cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, y R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es 1-hidroxi-1-ciclopropilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclobutilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclopentilo, y R¹ es metilo; R² es 1-hidroxi-1-ciclohexilo, y R¹ es metilo; R² es morfolinilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es metilo; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es flúor; R² es 1,3-dioxolan-2-ilo, y R¹ es cloro; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más oxo, y R¹ es metilo; R² es (dimetilamino)metilo, y R¹ es metilo; R² es COCH₃ y R¹ es metilo; o R² es 2-metoxi-2-propilo, y R¹ es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo B sustituido es



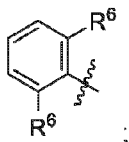
- 30 y R⁶ se selecciona de: alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo, cicloalquilo C₃-C₇, halo y ciano.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo B sustituido es



- 35 y R⁶ se selecciona de: isopropilo, etilo, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, halo, cloro y fluoro.

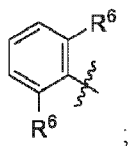
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y los dos R⁶ son una de las siguientes combinaciones:

- 45 Un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; un R⁶ es alquilo C₁-C₆ y el otro R⁶ es alquilo C₁-C₆; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es halo; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es ciano; un R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y el otro R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; un R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y el otro R⁶ es halo; un R⁶ es ciclopropilo y el otro R⁶ es halo; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es alcoxi C₁-C₆; un R⁶ es alquilo C₁-C₆, y el otro R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; un R⁶ es halo, y el otro R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; un R⁶ es halo, y el otro R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; un R⁶ es alcoxi C₁-C₆, y el otro R⁶ es halo; un R⁶ es alcoxi C₁-C₆, y el otro R⁶ es cloro.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

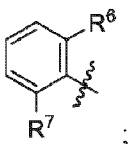


5

y los dos R⁶ son una de las siguientes combinaciones:

Un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es metilo; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es *n*-propilo; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es isopropilo; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es trifluorometilo; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es ciclopropilo; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es cloro; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es flúor; un R⁶ es etilo; y el otro R⁶ es flúor; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es ciano; un R⁶ es ciclopropilo; y el otro R⁶ es ciclopropilo; un R⁶ es ciclopropilo; y el otro R⁶ es cloro; un R⁶ es ciclopropilo; y el otro R⁶ es flúor; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es metoxi; un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es metoxi; o un R⁶ es isopropilo; y el otro R⁶ es trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

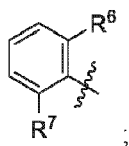


20

y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; R⁶ es ciclopropilo y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es halo; o R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

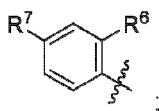


40

y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometilo; o R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometoxi.

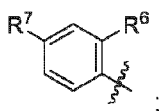
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

- 5 R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; R⁶ es ciclopropilo y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es halo; o R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro.

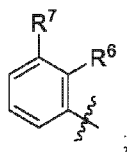
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

- 25 R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometilo; o R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

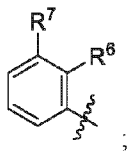


y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

- 40 R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; R⁶ es ciclopropilo y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es halo; o R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto

con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, oxo o alquilo C₁-C₆.

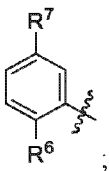
5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



10 y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

10 R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

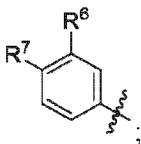
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



30 y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

35 R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; R⁶ es ciclopropilo y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es halo; o R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro.

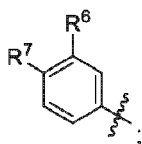
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; R⁶ es ciclopropilo y R⁷ es halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; R⁶ es alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; R⁶ es halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; R⁶ es alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y R⁶ es halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y R⁶ es halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y R⁶ es haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es halo; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, oxo o alquilo C₁-C₆; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, oxo o alquilo C₁-C₆.

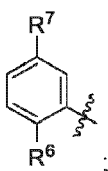
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



25 y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅.

45 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

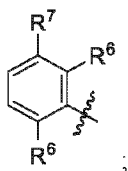


y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

55 R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es

ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometilo; o R⁷ es cloro; y R⁶ es trifluorometoxi.

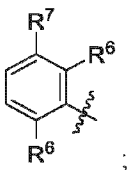
5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

10 cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁶ es halo o ciano; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁶ es halo o ciano.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

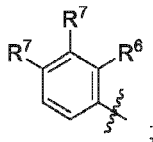


y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

45 cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; un R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y R⁷ es cloro; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄; y un R⁶ es flúor, cloro o ciano;

5

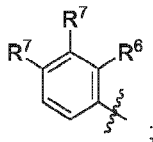
10



y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

15

40

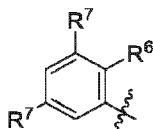


45

50

5

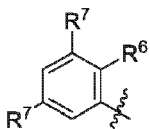
10



; y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

15

40

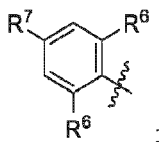


45

50

los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄; y un R⁷ es flúor, cloro o ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆; y un R⁷ es flúor, cloro o ciano; R⁶ y R¹ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; y un R⁷ es flúor, cloro o ciano; o 5 R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; y un R⁷ es flúor, cloro o ciano.

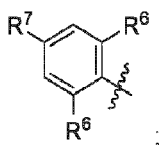
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

15 cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; R⁷ es halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; o R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro.

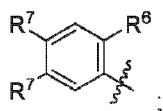
35 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

45 cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y R⁷ es trifluorometoxi; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; o un R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y R⁷ es cloro.

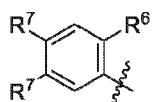
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

- 5 R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; R^6 es alquilo C_1-C_6 y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 ; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente halo; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y R^7 es ciano; R^6 es cicloalquilo C_3-C_7 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; R^6 es cicloalquilo C_3-C_7 , y cada R^7 es independientemente halo; R^6 es ciclopropilo y cada R^7 es independientemente halo; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; R^6 es alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; R^6 es halo, y cada R^7 es independientemente haloalquilo C_1-C_6 ; R^6 es halo, y cada R^7 es independientemente haloalcoxi C_1-C_6 ; R^6 es alcoxi C_1-C_6 ; y cada R^7 es independientemente halo; R^6 es alcoxi C_1-C_6 ; y R^7 es cloro; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 y R^6 es halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es ciano; cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y R^6 es cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y R^6 es halo; cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y R^6 es halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es alcoxi C_1-C_6 ; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente halo, y R^6 es haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^7 es independientemente halo, y R^6 es haloalcoxi C_1-C_6 ; cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; y R^6 es halo; o cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; y R^6 es cloro.

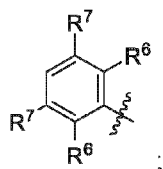
25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



30 ; y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

- R^6 es isopropilo; y cada R^7 es metilo; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es isopropilo; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es trifluorometilo; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es ciclopropilo; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es cloro; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es flúor; R^6 es etilo; y cada R^7 es flúor; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es ciano; R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es ciclopropilo; R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es cloro; R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es flúor; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es metoxi; R^6 es isopropilo; y cada R^7 es trifluorometoxi; R^6 es cloro; y cada R^7 es trifluorometilo; R^6 es cloro; y cada R^7 es trifluorometoxi; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es metilo; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es trifluorometilo; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es ciclopropilo; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es cloro; cada R^7 es etilo; y R^6 es flúor; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es ciano; cada R^7 es ciclopropilo; y R^6 es ciclopropilo; cada R^7 es ciclopropilo; y R^6 es cloro; cada R^7 es ciclopropilo; y R^6 es flúor; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es metoxi; cada R^7 es isopropilo; y R^6 es trifluorometoxi; cada R^7 es cloro; y R^6 es trifluorometilo; o cada R^7 es cloro; y R^6 es trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

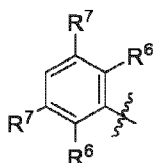


45 y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

- 50 cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^7 es ciano; cada R^6 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ;

cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇ cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₈; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

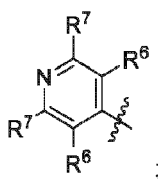


; y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es metilo; y cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; un R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; un R⁷ es flúor; y el otro R⁷ es ciano; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y

5 cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

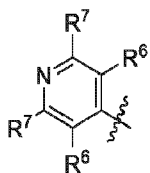


15

y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

20 cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₈; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆.

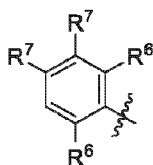
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



; y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

- 5 cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es metilo; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es isopropilo; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es trifluorometilo; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es ciclopropilo; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es cloro; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es flúor; cada R^6 es etilo; y cada R^7 es flúor; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es ciano; cada R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es ciclopropilo; cada R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es cloro; cada R^6 es ciclopropilo; y cada R^7 es flúor; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es metoxi; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es trifluorometoxi; cada R^6 es cloro; y cada R^7 es trifluorometilo; cada R^6 es cloro; y cada R^7 es trifluorometoxi; cada R^6 es isopropilo; y cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es metilo; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es trifluorometilo; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es ciclopropilo; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es cloro; cada R^7 es etilo; y cada R^6 es flúor; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es ciano; cada R^7 es ciclopropilo; y cada R^6 es ciclopropilo; cada R^7 es ciclopropilo; y cada R^6 es cloro; cada R^7 es ciclopropilo; y cada R^6 es flúor; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es metoxi; cada R^7 es isopropilo; y cada R^6 es trifluorometoxi; cada R^7 es cloro; y cada R^6 es trifluorometilo; cada R^7 es cloro; y cada R^6 es trifluorometoxi; un R^6 es isopropilo; el otro R^6 es trifluorometilo; y cada R^7 es cloro; cada R^6 es isopropilo; un R^7 es flúor; y el otro R^7 es ciano; o dos pares, cada uno de un R^6 y un R^7 en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C_4 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R^6 y un R^7 en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C_5 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R^6 y un R^7 en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R^6 y un R^7 en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; o dos pares, cada uno de un R^6 y un R^7 , están en átomos adyacentes, y cada par de un R^6 y un R^7 tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C_5 .

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

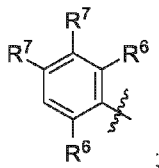


; y R^6 y R^7 son una de las siguientes combinaciones:

- cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^7 es ciano; cada R^6 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y cada R^7 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^6 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 , y cada R^7 es independientemente halo; cada R^6 es independientemente ciclopropilo y cada R^7 es independientemente halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^7 es independientemente alcoxi C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^6 es independientemente halo, y cada R^7 es independientemente haloalquilo C_1-C_6 ; cada R^6 es independientemente halo, y cada R^7 es independientemente haloalcoxi C_1-C_6 ; cada R^6 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; y cada R^7 es independientemente halo; cada R^6 es independientemente alcoxi C_1-C_6 ; y R^7 es cloro; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^6 es independientemente cicloalquilo C_3-C_7 ; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y cada R^6 es independientemente halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 y cada R^6 es independientemente halo; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 , y R^6 es ciano; cada R^7 es independientemente

cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; o cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro.

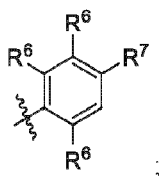
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo B sustituido es



y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; un R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y R⁷ es cloro; o R⁶ es isopropilo; un R⁷ es flúor; y el otro R⁷ es ciano.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

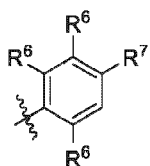


y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁷ es cloro; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es

independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es cloro; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico C₄-C₆ alifático opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁶ es halo o ciano; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁶ es halo o ciano.

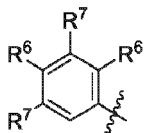
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



; y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; un R⁷ es flúor; y el otro R⁷ es ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano; R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano; o R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁶ es cloro, flúor o ciano.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

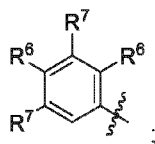


y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y

cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y cada R⁷ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁷ es independientemente halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es cloro; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalquilo C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; cada R⁷ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es

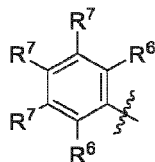


y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; un R⁶ es isopropilo; el otro R⁶ es trifluorometilo; y R⁷ es cloro; R⁶ es isopropilo; un R⁷ es flúor; y el otro R⁷ es ciano; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo

seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo.

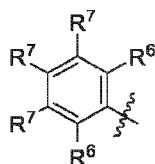
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



; y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es ciano; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇; cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇, y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente ciclopropilo y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆, y R⁷ es alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalquilo C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente halo, y R⁷ es haloalcoxi C₁-C₆; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es halo; cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; y R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y R⁶ es ciano; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente cicloalquilo C₃-C₇; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇, y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es cicloalquilo C₃-C₇ y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₆, y cada R⁶ es independientemente alcoxi C₁-C₆ sustituido con uno o más halo; R⁷ es halo, y cada R⁶ es independientemente haloalcoxi C₁-C₆; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y cada R⁶ es independientemente halo; R⁷ es alcoxi C₁-C₆; y R⁶ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₈; y un R⁷ es halo; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₈; y un R⁷ es ciano; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁷ es halo o ciano; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁷ es halo o ciano; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o alquilo C₁-C₆; y un R⁷ es halo o ciano.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula AA, el anillo sustituido B es



; y R⁶ y R⁷ son una de las siguientes combinaciones:

- (i) cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es isopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es etilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es ciano; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es ciclopropilo; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es cloro; cada R⁶ es ciclopropilo; y cada R⁷ es flúor; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es metoxi; cada R⁶ es isopropilo; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometilo; cada R⁶ es cloro; y cada R⁷ es trifluorometoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es etilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es ciano; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es ciclopropilo; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es cloro; cada R⁷ es ciclopropilo; y cada R⁶ es flúor; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es metoxi; cada R⁷ es isopropilo; y cada R⁶ es trifluorometoxi; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometilo; cada R⁷ es cloro; y cada R⁶ es trifluorometoxi; cada R⁶ es isopropilo; dos R⁷ son flúor; y un R⁷ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁷ es cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅; y un R⁷ es flúor; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₄ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; y un R⁷ es flúor o cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; y un R⁷ es flúor o cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; y un R⁷ es flúor o cloro; dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, y cada par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; y un R⁷ es flúor o cloro; o dos pares, cada uno de un R⁶ y un R⁷, están en átomos adyacentes, un par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo, y el otro par de un R⁶ y un R⁷ tomados junto con los átomos que los conectan forman un anillo carbocíclico alifático C₅ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, oxo o metilo; y un R⁷ es flúor o cloro.

En una realización, en la presente memoria, se proporciona una combinación de un compuesto de cualquier realización anterior, para uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF- α , en un paciente que lo necesita, en donde el compuesto se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, el sujeto es resistente al tratamiento con un agente anti-TNF α . Preferiblemente, la afección es una enfermedad o trastorno intestinal.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier realización anterior y un agente anti-TNF α descrito en la presente memoria. Preferiblemente, en donde el agente anti-TNF α es Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferiblemente en donde el agente anti-TNF α es Adalimumab.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una combinación farmacéutica de un compuesto de cualquier realización anterior, y un agente anti-TNF α . Preferiblemente, en donde el agente anti-TNF α es Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferiblemente, en donde el agente anti-TNF α es Adalimumab.

En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF- α , en particular una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso en el tratamiento o la prevención de una afección, en particular una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso en el tratamiento, estabilización o reducción de la gravedad o progresión de una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso en la ralentización, detención o reducción del desarrollo de una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente a una dosis terapéuticamente eficaz.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso de acuerdo con las realizaciones enumeradas anteriormente, en donde el antagonista de NLRP3 es un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la enfermedad intestinal es EII.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la enfermedad intestinal es CU o EC.

15 En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF- α , en particular una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección, en particular una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento, estabilización o disminución de la gravedad o progresión de una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un método para ralentizar, detener o reducir el desarrollo de una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la enfermedad intestinal es EII.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones x a xx anteriores, en donde la enfermedad intestinal es CU o EC.

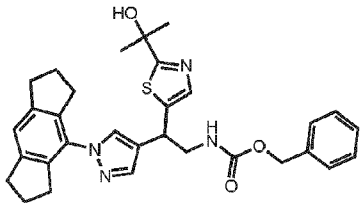
35 En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF- α , en particular una enfermedad o trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

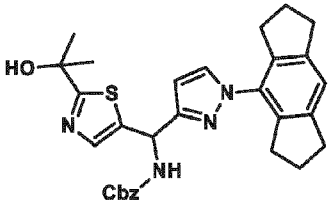
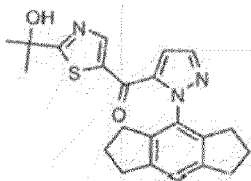
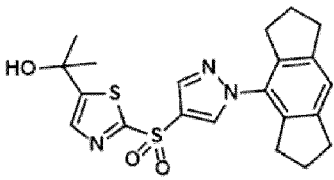
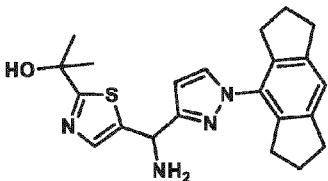
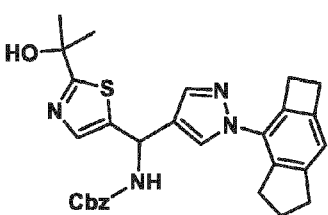
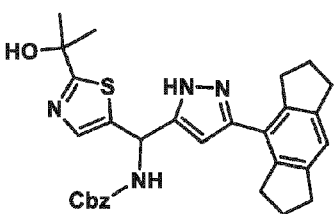
40 Características adicionales de las realizaciones de la presente memoria

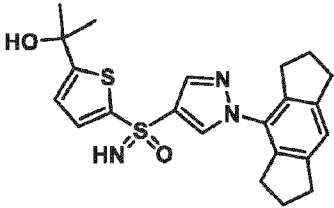
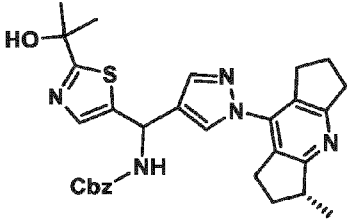
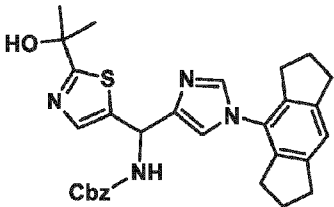
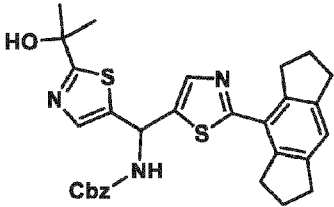
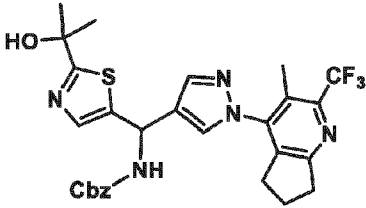
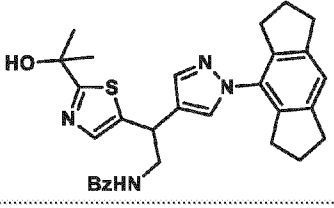
Se entiende que la combinación de variables en las fórmulas de la presente memoria es de manera que los compuestos sean estables.

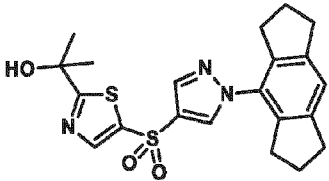
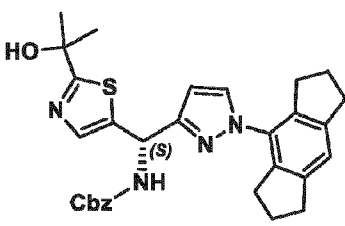
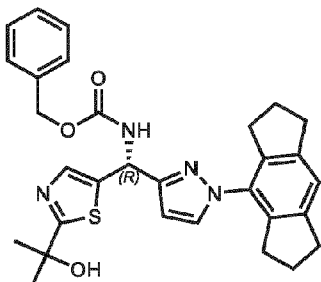
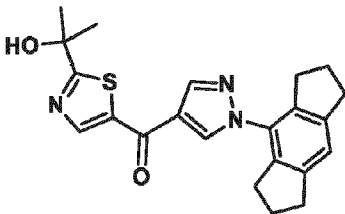
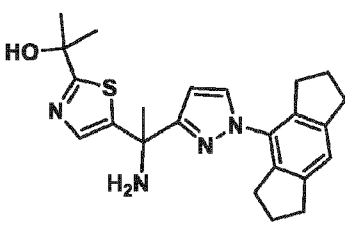
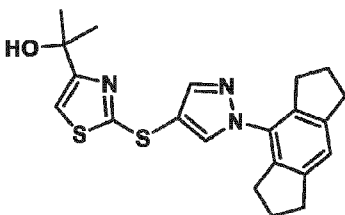
45 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1:

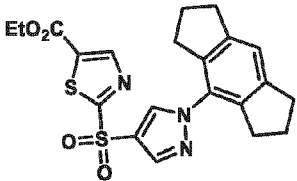
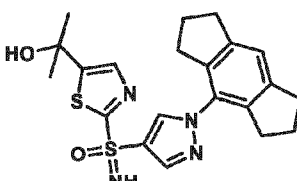
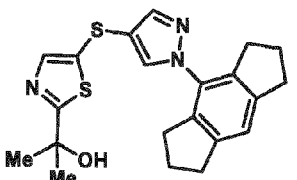
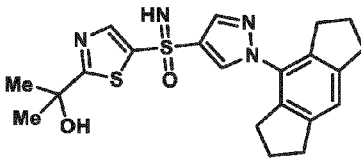
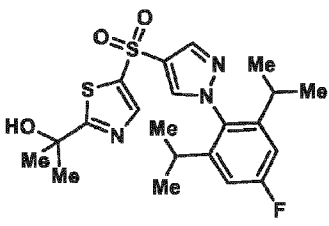
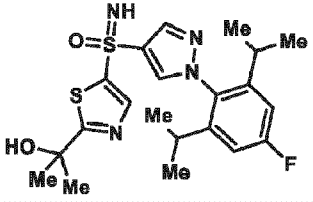
Tabla 1.

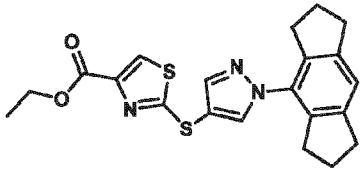
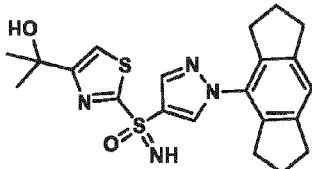
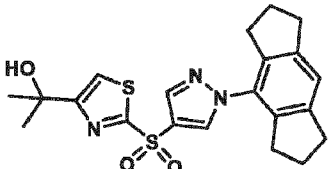
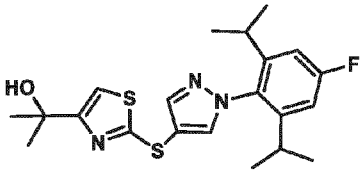
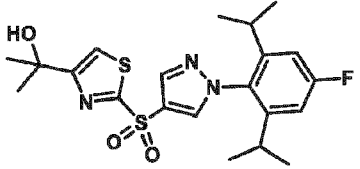
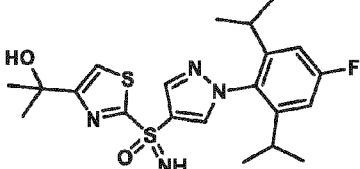
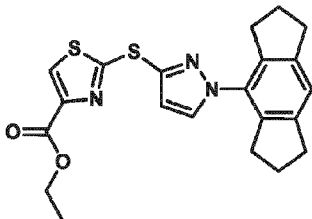
Compuesto n.º	Estructura
101	
102	

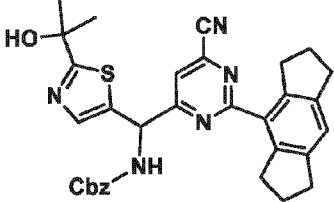
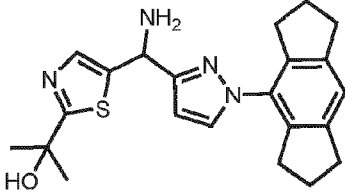
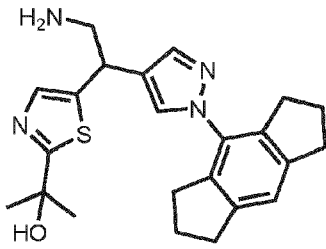
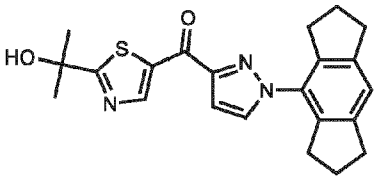
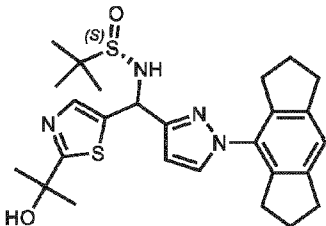
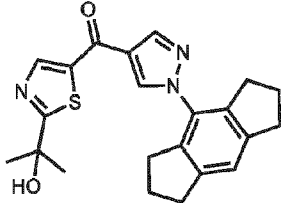
Compuesto n.º	Estructura
	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

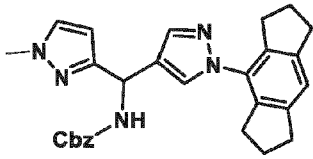
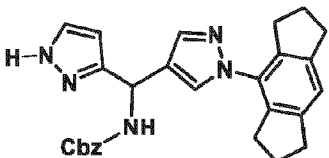
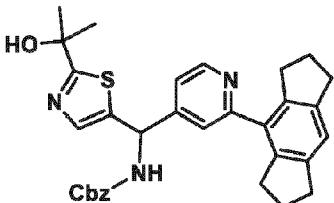
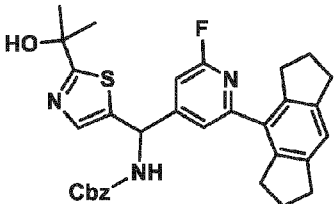
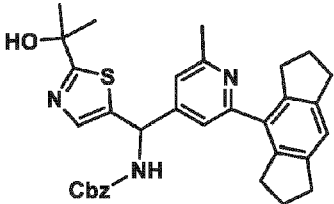
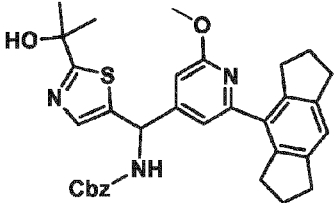
Compuesto n.º	Estructura
	
109	
110	
111	
112	
114	
115	

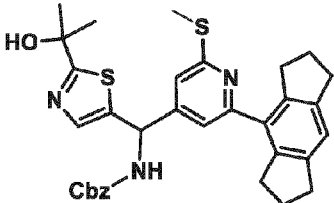
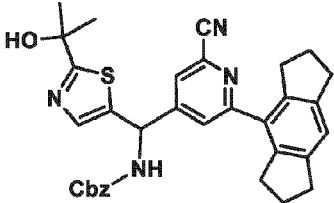
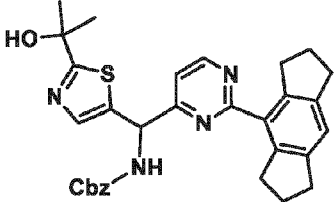
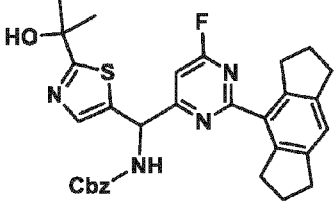
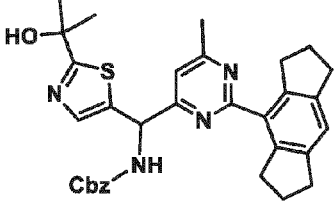
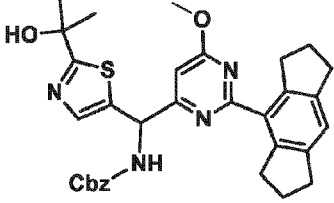
Compuesto n.º	Estructura
	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

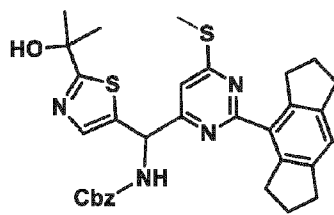
Compuesto n.º	Estructura
	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

Compuesto n.º	Estructura
	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

Compuesto n.º	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

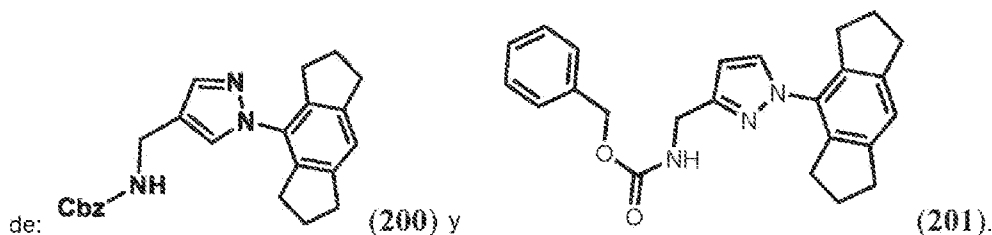
Compuesto n.º	Estructura
	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

Compuesto n.º	Estructura
	
147	
155	
156	
157	
158	
159	

Compuesto n.º	Estructura
	

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se divulga un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



En una realización, en la presente memoria, se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquier especie antagonista de NLRP3 definida en la presente memoria (por ejemplo, y el ejemplo de 1 a 22, o un compuesto de la Tabla 1) y un agente anti-TNF α divulgado en la presente memoria. Preferiblemente, en donde el agente anti-TNF α es Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferiblemente en donde el agente anti-TNF α es Adalimumab.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una combinación farmacéutica de un compuesto de cualquiera de las especies de antagonistas de NLRP3 definidas en la presente memoria (por ejemplo, ejemplos de 1 a 22, o un compuesto de la Tabla 1), y un agente anti-TNF α preferiblemente en donde el agente anti-TNF α es Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferiblemente en donde el agente anti-TNF α es Adalimumab.

Composiciones farmacéuticas y administración

Generalidades

En algunas realizaciones, una entidad química (p. ej., un compuesto que modula (p. ej., antagoniza) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato, y/o cocrystal, y/o combinación de fármacos del mismo) se administra como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, las entidades químicas se pueden administrar en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas, tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno y grasa de lana. También se pueden utilizar ciclodextrinas, tales como α , β y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente, tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar la administración de los compuestos descritos en la presente memoria. Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contengan una entidad química como se describe en la presente memoria en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el resto constituido por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de una entidad química proporcionada en la presente memoria, en una realización el 0,1-95 %, en otra realización el 75-85 %, en una realización adicional el 20-80 %. Los métodos reales para preparar dichas formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22.^a edición (Pharmaceutical Press, Londres, RU. 2012).

En algunas realizaciones, un antagonista de NLRP3 y/o un agente anti-TNF α descrito en la presente memoria se administra como una composición farmacéutica que incluye el antagonista de NLRP3 y/o el agente anti-TNF α y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en la presente memoria. Preferiblemente, la composición farmacéutica que incluye un antagonista de NLRP3 y un agente anti-TNF α .

Preferiblemente, las realizaciones de composición farmacéutica anteriores comprenden un antagonista de NLRP3 descrito en la presente memoria. Más preferiblemente, las realizaciones de composición farmacéutica anteriores comprenden un antagonista de NLRP3 y un agente anti-TNF α descritos en la presente memoria.

Vías de Administración y Componentes de Composición

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria o una composición farmacéutica de las mismas se pueden administrar a un sujeto que lo necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero no se limitan a bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameningea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (por inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosal, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En determinadas realizaciones, una vía de administración preferida es parenteral (p. ej., intratumoral).

Las composiciones pueden formularse para la administración parenteral, p. ej., pueden formularse para inyección por las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, dichas composiciones se pueden preparar como inyectables, como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de dichas formulaciones a la vista de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que se pueda inyectar fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

Se analizan inyecciones intratumorales, p. ej., en Lammers, *et al.*, "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HEMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. 2006, 10, 788-795.

En determinadas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria o una composición farmacéutica de las mismas son adecuadas para la administración tópica local en el tracto digestivo o GI, p. ej., administración rectal. Las composiciones rectales incluyen, sin limitación, enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina y enemas (p. ej., enemas de retención).

Los excipientes farmacológicamente aceptables que se pueden utilizar en la composición rectal en forma de gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, sin limitación, uno cualquiera o más de los glicéridos de manteca de cacao, polímeros

sintéticos, tales como polivinilpirrolidona, PEG (tales como pomadas de PEG), glicerol, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, SBN anóxico, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, macrogol cetostearyl éter, caprilocaprato de cocoilo, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma de xantano, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semillas de pomelo, metilsulfonilmetano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitamina A y E y acetato de potasio.

En determinadas realizaciones, los supositorios se pueden preparar mezclando las entidades químicas descritas en la presente memoria con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En otras realizaciones, las composiciones para la administración rectal se encuentran en forma de un enema.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria o una composición farmacéutica de los mismos son adecuados para la administración local al tracto digestivo o GI mediante administración oral (p. ej., formas farmacéuticas sólidas o líquidas).

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tampón. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar, como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una realización, las composiciones adoptarán la forma de una forma farmacéutica unitaria, tal como una píldora o un comprimido, y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en la presente memoria, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma farmacéutica sólida, se encapsula un polvo, marume, solución o suspensión (p. ej., en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) en una cápsula (cápsula de gelatina o base de celulosa). También se contemplan formas farmacéuticas unitarias en las que una o más entidades químicas proporcionadas en la presente memoria o principios activos adicionales están físicamente separados; p. ej., cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada uno de los fármacos; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas farmacéuticas orales de liberación retardada o con recubrimiento entérico.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Se conocen bien diversos conservantes e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En determinadas realizaciones, los excipientes son estériles y generalmente están libres de materias indeseables. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Para diversos excipientes en forma farmacéutica oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. El patrón USP/NF es habitualmente suficiente.

En ciertas realizaciones, las formas sólidas de dosificación oral pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente a la composición para el suministro de la entidad química al estómago o al GI inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transversal y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Se describen técnicas de formulación ilustrativas, p. ej., en Filipski, K.J., *et al.*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802, que se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad.

Los ejemplos incluyen técnicas de fijación de objetivo del GI superior, p. ej., Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes de la mucosa.

Otros ejemplos incluyen técnicas de fijación de objetivo del GI inferior. Para dirigirse a diversas regiones del tracto intestinal, existen varios revestimientos y excipientes entéricos/sensibles al pH. Estos materiales son típicamente polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en intervalos de pH específicos, seleccionados en base a la región GI de liberación de fármaco deseada. Estos materiales también actúan para proteger los fármacos lábiles al ácido del fluido gástrico o limitar la exposición en los casos en los que el principio activo puede irritar el GI superior (p. ej., serie de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, Coateric (ftalato de poli(acetato de vinilo)), ftalato de acetato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropil metilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto GI, cápsulas de administración de colon controladas por presión, y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (p. ej., carboximetilcelulosa, glicerol, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (p. ej., Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, EDTA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de cinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxícloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que típicamente se basan en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado suelen ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas, a menudo de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son típicamente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada a veces fase "interna", se compone generalmente de vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, excede en volumen a la fase oleosa y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más de uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilaminares reticuladas entre bicapas, nanopartículas o micropartículas biodegradables a base de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] o a base de polianhídrido, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

Formulaciones de enema

En algunas realizaciones, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descritas en la presente memoria se proporcionan en forma "lista para usar".

En algunas realizaciones, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descritas en la presente memoria se proporcionan en uno o más kits o envases. En determinadas realizaciones, el kit o envase incluye dos o más componentes contenidos/envasados por separado, p. ej., dos componentes, que cuando se mezclan entre sí, proporcionan la formulación deseada (p. ej., en forma de una suspensión). En algunas de estas realizaciones, el sistema de dos componentes incluye un primer componente y un segundo componente, en los que: (i) el primer componente (p. ej., contenido en un sobre) incluye la entidad química (como se describe en la presente memoria en cualquier parte) y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (p. ej., formulados juntos como una preparación sólida, p. ej., formulados juntos como una preparación sólida granulada en húmedo); y (ii) el segundo componente (p. ej., contenido en un vial o botella) incluye uno o más líquidos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que forman juntos un portador líquido. Antes del uso (p. ej., inmediatamente antes del uso), el contenido de (i) y (ii) se combinan para formar la formulación de enema deseada, p. ej., en forma de una suspensión. En otras realizaciones, cada uno de los componentes (i) y (ii) se proporciona en su propio kit o envase por separado.

En algunas realizaciones, cada uno de entre el uno o más líquidos es agua, o un disolvente fisiológicamente aceptable, o una mezcla de agua y uno o más disolventes fisiológicamente aceptables. Dichos disolventes típicos incluyen, sin limitación, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol. En determinadas realizaciones, cada uno de entre el uno o más líquidos es agua. En otras realizaciones, cada uno de entre el uno o más líquidos es un aceite, p. ej., aceites naturales y/o sintéticos que se usan comúnmente en preparaciones farmacéuticas.

Se enumeran excipientes y portadores farmacéuticos adicionales que se pueden usar en los productos farmacéuticos descritos en la presente memoria en diversos manuales (p. ej., D. E. Bugay y W. P. Findlay (Eds) Pharmaceutical Excipients (Marcel Dekker, Nueva York, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng y P. C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) y H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete (Edición Cantor Aulendorf, 1989)).

En algunas realizaciones, cada uno de entre el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar independientemente de espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad, agentes de carga, agentes mucoadhesivos, potenciadores de la penetración, tampones, conservantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, cargas, agentes solubilizantes, agentes modificadores del pH, conservantes,

agentes estabilizadores, antioxidantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de suspensión, pigmentos, colorantes, agentes isotónicos, agentes quelantes, emulsionantes y agentes de diagnóstico.

5 En determinadas realizaciones, cada uno de entre el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar independientemente de espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad, agentes mucoadhesivos, tampones, conservantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes y cargas.

10 En determinadas realizaciones, cada uno de entre el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar independientemente entre espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad, agentes de carga, agentes mucoadhesivos, tampones, conservantes y cargas.

En determinadas realizaciones, cada uno de entre el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar independientemente de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento y disgregantes.

15 Los ejemplos de espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad y agentes mucoadhesivos incluyen, sin limitación: gomas, p. ej., goma xantana, goma guar, goma garrofin, goma tragacanto, goma karaya, goma ghatti, goma cholla, goma de semilla de Psyllium y goma arábica; polímeros a base de poli(ácido carboxílico), tales como ácido poli(acrílico, maleico, itacónico, citracónico, hidroxietilmetacrílico o metacrílico) que tiene grupos de enlaces de hidrógeno fuertes, o derivados de los mismos, tales como sales y ésteres; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos; arcillas tales como arcillas de manomorillonita, p. ej., Veegun, arcilla atapulgita; polisacáridos tales como dextrano, pectina, amilopectina, agar, manano o ácido poligalactónico o almidones tales como hidroxipropilalmidón o carboximetilalmidón; polipéptidos tales como caseína, gluten, gelatina, cola de fibrina; quitosano, p. ej., lactato o glutamato o carboximetil quitina; glucosaminoglucanos
20 tales como ácido hialurónico; metales o sales solubles en agua de ácido alginico tales como alginato de sodio o alginato de magnesio; escleroglucano; adhesivos que contienen óxido de bismuto u óxido de aluminio; aterocolágeno; polímeros de polivinilo tales como polímeros de carboxivinilo; polivinilpirrolidona (povidona); alcohol polivinílico; acetatos de polivinilo, éteres de polivinilmetilo, cloruros de polivinilo, polivinilidenos y/o similares; polímeros de vinilo policarboxilados tales como ácido poliacrílico como se mencionó anteriormente; polisiloxanos; poliéteres; óxidos de polietileno y glicoles; polialcoxis y poliacrilamidas y derivados y sales de los mismos. Los ejemplos preferidos pueden incluir derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos (p. ej., metilcelulosa); y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona).

35 Los ejemplos de conservantes incluyen, sin limitación: cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de sepazonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno (Bradosol®), tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, clorhexidina, polihexametileno biguanida, perborato de sodio, imidazolidinil urea, ácido sórbico, Purite®, Polyquart® y tetrahidrato de perborato de sodio y similares.

40 En determinadas realizaciones, el conservante es un parabeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el parabeno es un 4-hidroxibenzoato sustituido con alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el alquilo es un alquilo C1-C4. En determinadas realizaciones, el conservante es 4-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, 4-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos.

50 Los ejemplos de tampones incluyen, sin limitación: sistema tampón de fosfato (deshidrato de dihidrógeno fosfato de sodio, dodecahidrato de fosfato disódico, fosfato de sodio bibásico, fosfato de sodio monobásico anhidro), sistema tampón de bicarbonato y sistema tampón de bisulfato.

Los ejemplos de disgregantes incluyen, sin limitación: carmelosa de calcio, hidroxipropilcelulosa de sustitución baja (L-HPC), carmelosa, croscarmelosa de sodio, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón seco, carboximetilalmidón de sodio, crospovidona, polisorbato 80 (oleato de polioxietilensorbitano), almidón, almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado de hidroxipropilcelulosa, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros entrecruzados, tales como PVP reticulada (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp). En determinadas realizaciones, el disgregante es crospovidona.

60 Los ejemplos de sustancias de deslizamiento y lubricantes (inhibidores de agregación) incluyen, sin limitación: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal, ácido esteárico, dióxido de silicio acuoso, silicato de magnesio sintético, óxido de silicio granulado fino, almidón, laurilsulfato de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio, ceras, aceite hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, behenato de glicerol de ácido esteárico, polietilenglicol y aceite mineral. En determinadas realizaciones, la sustancia de deslizamiento/lubricante es estearato de magnesio, talco y/o sílice coloidal; p. ej., estearato de magnesio y/o talco.

Los ejemplos de diluyentes, también denominados "cargas" o "agentes formadores de volumen" incluyen, sin limitación: dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa (p. ej., monohidrato de lactosa), sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicón, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo. En determinadas realizaciones, el diluyente es lactosa (p. ej., monohidrato de lactosa).

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación: almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona (povidona). En determinadas realizaciones, el aglutinante es polivinilpirrolidona (povidona).

En algunas realizaciones, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descritas en la presente memoria incluyen agua y uno o más (p. ej., todos) de los siguientes excipientes:

- Uno o más (p. ej., uno, dos o tres) espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes mucoadhesivos (p. ej., celulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos (p. ej., metilcelulosa); y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona);
- Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) conservantes, tales como un parabeno, p. ej., 4-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos;
- Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) tampones, tales como un sistema tampón de fosfato (p. ej., deshidrato de dihidrogenofosfato de sodio, dodecahidrato de fosfato disódico);
- Uno o más (p. ej., uno o dos, p. ej., dos) sustancias de deslizamiento y/o lubricantes, tales como estearato de magnesio y/o talco;
- Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., uno) disgregantes, tales como crospovidona; y
- Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., uno) diluyentes, tales como lactosa (p. ej., monohidrato de lactosa).

En algunas de estas realizaciones, la entidad química es un compuesto de fórmula AA, o una de sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo.

En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descritas en la presente memoria incluyen agua, metilcelulosa, povidona, metilparabeno, propilparabeno, deshidrato de dihidrogenofosfato de sodio, dodecahidrato de fosfato disódico, crospovidona, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio y talco. En algunas de estas realizaciones, la entidad química es un compuesto de fórmula AA, o una de sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo.

En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descritas en la presente memoria se proporcionan en uno o más kits o envases. En determinadas realizaciones, el kit o envase incluye dos componentes contenidos/envasados por separado, que cuando se mezclan entre sí, proporcionan la formulación deseada (p. ej., en forma de una suspensión). En algunas de estas realizaciones, el sistema de dos componentes incluye un primer componente y un segundo componente, en los que: (i) el primer componente (p. ej., contenido en un sobre) incluye la entidad química (como se describe en cualquier parte de la presente memoria) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (p. ej., formulados juntos en forma de una preparación sólida, p. ej., formulados juntos como una preparación sólida de granulado húmedo); y (ii) el segundo componente (p. ej., contenido en un vial o frasco) incluye uno o más líquidos y uno o más o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que forman juntos un portador líquido. En otras realizaciones, cada uno de los componentes (i) y (ii) se proporciona en su propio kit o envase por separado.

En algunas de estas realizaciones, el componente (i) incluye la entidad química (p. ej., un compuesto de fórmula AA, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal; p. ej., un compuesto de fórmula AA) y uno o más (p. ej., todos) de los siguientes excipientes:

- (a) Uno o más (p. ej., uno) aglutinantes (p. ej., un polímero de polivinilo, tal como polivinilpirrolidona (povidona);
- (b) Uno o más (p. ej., uno o dos, p. ej., dos) sustancias de deslizamiento y/o lubricantes, tales como estearato de magnesio y/o talco;

(c) Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., uno) disgregantes, tales como crospovidona; y

(d) Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., uno) diluyentes, tales como lactosa (p. ej., monohidrato de lactosa).

5

10

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye de aproximadamente el 40 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 50 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso, de aproximadamente el 55 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso; de aproximadamente el 60 por ciento en peso a aproximadamente el 65 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 62,1 por ciento en peso) de la entidad química (p. ej., un compuesto de fórmula AA, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal).

15

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 1,5 por ciento en peso a aproximadamente el 4,5 por ciento en peso, de aproximadamente el 2 por ciento en peso a aproximadamente el 3,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 2,76 por ciento en peso) del aglutinante (p. ej., povidona).

20

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; aproximadamente el 2 por ciento en peso, p. ej., aproximadamente el 1,9 por ciento en peso) del disgregante (p. ej., crospovidona).

25

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye de aproximadamente el 10 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 20 por ciento en peso a aproximadamente el 40 por ciento en peso, de aproximadamente el 25 por ciento en peso a aproximadamente el 35 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 31,03 por ciento en peso) del diluyente (p. ej., lactosa, p. ej., monohidrato de lactosa).

30

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso) de las sustancias de deslizamiento y/o lubricantes.

35

En determinadas realizaciones (p. ej., cuando el componente (i) incluye uno o más lubricantes, tales como estearato de magnesio), el componente (i) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso; de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso; de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,27 por ciento en peso) del lubricante (p. ej., estearato de magnesio).

40

En determinadas realizaciones (cuando el componente (i) incluye uno o más lubricantes, tales como talco), el componente (i) incluye de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; de aproximadamente el 1,5 por ciento en peso a aproximadamente el 2,5 por ciento en peso; de aproximadamente el 1,8 por ciento en peso a aproximadamente el 2,2 por ciento en peso, aproximadamente el 1,93 por ciento en peso) del lubricante (p. ej., talco).

45

En algunas de estas realizaciones, cada uno de (a), (b), (c) y (d) anteriores está presente.

50

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye los ingredientes y cantidades que se muestran en la Tabla A.

Tabla A

Ingrediente	Porcentaje en peso
Un compuesto de fórmula AA	del 40 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 50 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso, de aproximadamente el 55 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso; de aproximadamente el 60 por ciento en peso a aproximadamente el 65 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 62,1 por ciento en peso))
Crospovidona (Kollidon CL)	del 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,5
	por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; aproximadamente el 1,93 por ciento en peso

Ingrediente	Porcentaje en peso
monohidrato de lactosa (Pharmatose 200M)	de aproximadamente el 10 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 20 por ciento en peso a aproximadamente el 40 por ciento en peso, de aproximadamente el 25 por ciento en peso a aproximadamente el 35 por ciento en peso; por ejemplo, aproximadamente el 31,03 por ciento en peso)
Povidona (Kolidon K30)	de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 1,5 por ciento en peso a aproximadamente el 4,5 por ciento en peso, de aproximadamente el 2 por ciento en peso a aproximadamente el 3,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 2,76 por ciento en peso)
talco	del 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; de aproximadamente el 1,5 por ciento en peso a aproximadamente el 2,5 por ciento en peso; de aproximadamente el 1,8 por ciento en peso a aproximadamente el 2,2 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 1,93 por ciento en peso)
Estearato de magnesio	de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso; de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso; de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,27 por ciento en peso)

En determinadas realizaciones, el componente (i) incluye los ingredientes y las cantidades que se muestran en la Tabla B.

5

Tabla B

Ingrediente	Porcentaje en peso
Un compuesto de fórmula AA	Aproximadamente el 62,1 por ciento en peso
Crospovidona (Kollidon CL)	Aproximadamente el 1,93 por ciento en peso
monohidrato de lactosa (Pharmatose 200M)	Aproximadamente el 31,03 por ciento en peso
Povidona (Kolidon K30)	Aproximadamente el 2,76 por ciento en peso
talco	Aproximadamente el 1,93 por ciento en peso
Estearato de magnesio	Aproximadamente el 0,27 por ciento en peso

En determinadas realizaciones, el componente (i) se formula en forma de una preparación sólida granulada en húmedo. En algunas de estas realizaciones, una fase interna de los ingredientes (la entidad química, el disgregante y el diluyente) se combinan y se mezclan en un granulador de alta cizalla. Se disuelve un aglutinante (p. ej., povidona) en agua para formar una solución de granulación. Esta solución se añade a la mezcla de la Fase Interna dando como resultado el desarrollo de gránulos. Sin desear quedar limitados a la teoría, se cree que el desarrollo de gránulos se ve facilitado por la interacción del aglutinante polimérico con los materiales de la fase interna. Una vez que se forma y se seca la granulación, se añade una fase externa (p. ej., uno o más lubricantes, no un componente intrínseco de la granulación en seco) a la granulación en seco. Se cree que la lubricación de la granulación es importante para la fluidez de la granulación, en particular para el acondicionamiento.

10

15

En algunas de las realizaciones anteriores, el componente (ii) incluye agua y uno o más (p. ej., todos) de los siguientes excipientes:

20

(a') Uno o más (p. ej., uno, dos; p. ej., dos) espesantes, agentes potenciadores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes mucoadhesivos (p. ej., celulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos (p. ej., metilcelulosa); y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona);

25

(b') Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) conservantes, tales como un parabeno, p. ej., 4-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos;

30

y

(c') Uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) tampones, tales como un sistema de tampón de fosfato (p. ej., dihidrato de dihidrógeno fosfato de sodio, dodecahidrato de fosfato disódico);

5 En algunas de las realizaciones anteriores, el componente (ii) incluye agua y uno o más (p. ej., todos) de los siguientes excipientes:

(a'') un primer espesante, agente potenciador de la viscosidad, aglutinante y/o agente mucoadhesivo (p. ej., una celulosa o éster o éter de celulosa o derivado o sal del mismo (p. ej., metilcelulosa));

10 (a''') un segundo espesante, agente potenciador de la viscosidad, aglutinante y/o agente mucoadhesivo (p. ej., un polímero de polivinilo, tal como polivinilpirrolidona (povidona));

15 (b'') un primer conservante, tal como un parabeno, p. ej., 4-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b''') un segundo conservante, tal como un parabeno, p. ej., 4-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 (c'') un primer tampón, tal como un sistema tampón de fosfato (p. ej., dodecahidrato de fosfato disódico);

(c''') un segundo tampón, tal como un sistema tampón de fosfato (p. ej., deshidrato de dihidrógeno fosfato de sodio),

25 En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 1,4 por ciento en peso) de (a'').

30 En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 2 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 1,0 por ciento en peso) de (a''').

35 En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,05 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,02 por ciento en peso) de (b'').

40 En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,20 por ciento en peso) de (b''').

45 En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,15 por ciento en peso) de (c'').

En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,3 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,15 por ciento en peso) de (c''').

50 En algunas de estas realizaciones, cada uno de (a'') - (c''') está presente.

En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye agua (hasta el 100 %) y los ingredientes y cantidades que se muestran en la Tabla C.

55 **Tabla C**

Ingrediente		Porcentaje en peso
metilcelulosa (Methocel premium)	A15C	del 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso; por ejemplo, aproximadamente el 1,4 por ciento en peso)
Povidona (K30)	(Kolidon)	del 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 3 por ciento en peso, de

Ingrediente	Porcentaje en peso
	aproximadamente el 0,1 por ciento en peso a aproximadamente el 2 por ciento en peso; por ejemplo, aproximadamente el 1,0 por ciento en peso)
4-hidroxibenzoato de propilo	de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,05 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,02 por ciento en peso)
4-hidroxibenzoato de metilo	de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,20 por ciento en peso)
dodecahidrato de fosfato disódico	de aproximadamente el 0,05 por ciento en peso a aproximadamente el 1 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,05
	por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,15 por ciento en peso)
dihidrato dihidrógeno fosfato de sodio	de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente el 0,005 por ciento en peso a aproximadamente el 0,3 por ciento en peso; p. ej., aproximadamente el 0,15 por ciento en peso)

En determinadas realizaciones, el componente (ii) incluye agua (hasta el 100 %) y los ingredientes y cantidades que se muestran en la Tabla D.

5

Tabla D

Ingrediente	Porcentaje en peso
metilcelulosa (Methocel A15C premium)	aproximadamente el 1,4 por ciento en peso
Povidona (Kolidon K30)	aproximadamente el 1,0 por ciento en peso
4-hidroxibenzoato de propilo	aproximadamente el 0,02 por ciento en peso
4-hidroxibenzoato de metilo	aproximadamente el 0,20 por ciento en peso
dodecahidrato de fosfato disódico	aproximadamente el 0,15 por ciento en peso
dihidrato dihidrógeno fosfato de sodio	aproximadamente el 0,15 por ciento en peso

10

Los enemas "listos para usar" generalmente se proporcionan en un recipiente desechable sellado de "un solo uso" de plástico o vidrio. Los formados a partir de un material polimérico preferentemente tienen suficiente flexibilidad para facilitar su uso por parte de un paciente sin ayuda. Los recipientes de plástico típicos pueden estar hechos de polietileno. Estos recipientes pueden comprender una punta para la introducción directa en el recto. Dichos recipientes también pueden comprender un tubo entre el recipiente y la punta. Preferentemente, la punta está provista de un escudo protector que se retira antes de su uso. Opcionalmente, la punta tiene un lubricante para mejorar el cumplimiento del paciente.

15

20

En algunas realizaciones, la formulación de enema (p. ej., suspensión) se vierte en un frasco para su administración después de que se haya preparado en un recipiente separado. En determinadas realizaciones, el frasco es un frasco de plástico (p. ej., flexible para permitir la entrega apretando el frasco), que puede ser un frasco de polietileno (p. ej., de color blanco). En algunas realizaciones, el frasco es un frasco de una sola cámara que contiene la suspensión o solución. En otras realizaciones, el frasco es un frasco de múltiples cámaras, donde cada cámara contiene una mezcla o solución separada. En otras realizaciones más, el frasco puede incluir además una punta o cánula rectal para la introducción directa en el recto.

Dosis

25

30

Las dosis se pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, de la gravedad de la afección que se esté tratando y del compuesto particular que se esté empleando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular puede ser determinada por un experto en la técnica médica. La dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o mediante una administración continua.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se administran en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (p. ej., de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente

0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0, 1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

En algunas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2500 mg (p. ej., de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, p. ej., de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg; p. ej., de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg; de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg; p. ej., de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg; p. ej., de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg; p. ej., de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg; p. ej., de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg; p. ej., 150 mg o 450 mg) de la entidad química en de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3000 ml (p. ej., de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2000 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 500 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 250 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 250 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 90 ml, de aproximadamente 40 ml a aproximadamente 80 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 70 ml, p. ej., aproximadamente 1 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 25 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 35 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 45 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 55 ml, aproximadamente 60 ml, aproximadamente 65 ml, aproximadamente 70 ml, aproximadamente 75 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 250 ml, o aproximadamente 500 ml, o aproximadamente 1000 ml, o aproximadamente 2000 ml, o aproximadamente 3000 ml; p. ej., 60 ml) de portador líquido.

En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg (p. ej., de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200; p. ej., aproximadamente 150 mg) de la entidad química en de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml (p. ej., de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 90 ml, de aproximadamente 40 ml a aproximadamente 80 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 70 ml) de portador líquido. En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen aproximadamente 150 mg de la entidad química en aproximadamente 60 ml del portador líquido. En algunas de estas realizaciones, la entidad química es un compuesto de fórmula AA, o una de sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema pueden incluir aproximadamente 150 mg de un compuesto de fórmula AA en aproximadamente 60 ml del portador líquido.

En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 550 mg (p. ej., de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500; p. ej., aproximadamente 450 mg) de la entidad química en de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml (p. ej., de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 90 ml, de aproximadamente 40 ml a aproximadamente 80 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 70 ml) de portador líquido. En determinadas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen aproximadamente 450 mg de la entidad química en aproximadamente 60 ml del portador líquido. En algunas de estas realizaciones, la entidad química es un compuesto de fórmula AA, o una de sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema pueden incluir aproximadamente 450 mg de un compuesto de fórmula AA en aproximadamente 60 ml del portador líquido.

En algunas realizaciones, las formulaciones de enema incluyen de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml (p. ej., de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml; de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml; de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml; de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml; de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml; de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml; de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml; p. ej., aproximadamente 2,5 mg/ml o aproximadamente 7,5 mg/ml) de la entidad química en un portador líquido. En algunas de estas realizaciones, la entidad química es un compuesto de fórmula AA, o una de sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocrystal del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema pueden incluir aproximadamente 2,5 mg/ml o aproximadamente 7,5 mg/ml de un compuesto de fórmula AA en un portador líquido.

Pautas posológicas

Las dosis anteriores se pueden administrar a diario (p. ej., en forma de una dosis única o en forma de dos o más dosis divididas) o no a diario (p. ej., en días alternos, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas realizaciones, el período de administración de un compuesto descrito en la presente memoria es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una realización adicional, un período durante el cual se detiene la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una realización, un compuesto terapéutico se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra realización, un compuesto terapéutico se administra durante un primer período y un segundo período después del primer período, deteniéndose la administración durante el segundo período, seguido de un tercer período en donde se inicia la administración del compuesto terapéutico, y luego un cuarto período después del tercer período en donde se detiene la administración. En un aspecto de esta realización, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en donde se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En otra realización, un período de administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una realización adicional, un período durante el cual se detiene la administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

Métodos de tratamiento

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una afección, enfermedad o trastorno en donde una disminución o un aumento de la actividad de NLRP3 (p. ej., un aumento, p. ej., la señalización de NLRP3) contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, enfermedad o trastorno, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una entidad química descrita en la presente memoria (p. ej., un compuesto descrito genérica o específicamente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que contienen el mismo).

Indicaciones

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de: respuestas inapropiadas del hospedante a enfermedades infecciosas en las que existe una infección activa en cualquier sitio del cuerpo, tal como choque séptico, coagulación intravascular diseminada, y/o síndrome disneico del adulto; inflamación aguda o crónica por depósito de antígeno, anticuerpo y/o complemento; afecciones inflamatorias que incluyen artritis, colangitis, colitis, encefalitis,

endocarditis, glomerulonefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, pericarditis, lesión por reperusión y vasculitis, enfermedades de base inmunitaria tales como hipersensibilidad aguda y retardada, rechazo de injertos, y enfermedad de injerto contra hospedante; enfermedades autoinmunitarias que incluyen diabetes mellitus de tipo 1 y esclerosis múltiple. Por ejemplo, la afección, enfermedad o trastorno puede ser un trastorno inflamatorio, tal como artritis reumatoide, osteoartritis, choque séptico, EPOC y enfermedad periodontal.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria. Los ejemplos no limitantes incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (EII) que comprenden enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), que son afecciones inflamatorias crónicas con susceptibilidad poligénica. En determinadas realizaciones, la afección es una enfermedad inflamatoria intestinal. En determinadas realizaciones, la afección es enfermedad de Crohn, colitis autoinmunitaria, colitis autoinmunitaria iatrogénica, colitis ulcerosa, colitis inducida por uno o más agentes quimioterápicos, colitis inducida por tratamiento con terapia de células adoptivas, colitis asociada a una o más enfermedades aloinmunitarias (tales como enfermedad de injerto frente a hospedador, p. ej., enfermedad aguda de injerto frente a hospedador y enfermedad crónica de injerto frente a hospedador), enteritis por radiación, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis microscópica y enteritis por radiación. En algunas de estas realizaciones, la afección es una enfermedad aloimmune (tal como la enfermedad del injerto contra el hospedante, p. ej., la enfermedad aguda del injerto contra el hospedante y la enfermedad crónica del injerto contra el hospedante), celiaca, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, lupus, esclerodermia, psoriasis, linfoma cutáneo de linfocitos T, uveítis y mucositis (p. ej., mucositis oral, mucositis esofágica o mucositis intestinal).

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de eventos cardiovasculares adversos mayores tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes con un ataque cardíaco previo y aterosclerosis inflamatoria (véase, por ejemplo, NCT01327846).

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de trastornos metabólicos, tales como diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma y EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como el síndrome de EHNA, hepatitis vírica y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, nefropatía, tal como lesión renal aguda y crónica, enfermedad intestinal, tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad de la piel, tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética, tal como esclerodermia, trastornos de los vasos, tales como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos, tales como osteoartritis, osteoporosis y trastornos de la osteopetrosis, enfermedades oculares, tales como glaucoma y degeneración macular, enfermedades provocadas por una infección vírica, tales como VIH y SIDA, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria; enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o el trastorno es una indicación cardiovascular. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es infarto de miocardio. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es ictus. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es obesidad. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es diabetes de tipo 2. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es EHNA. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es gota. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es LES. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o el trastorno es artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es EII. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es EPOC. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es asma. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o el trastorno es esclerodermia. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, la afección, la enfermedad o el trastorno es degeneración macular relacionada con la edad (DME). En algunas realizaciones, la afección, la enfermedad o el trastorno es fibrosis quística. En algunas realizaciones, la afección, la enfermedad o el trastorno es síndrome de Muckle Wells. En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno es el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (SAFF). En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o el trastorno es síndrome cutáneo y articular neurológico crónico.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de: síndromes mielodisplásicos (SMD); cáncer de pulmón no microcítico, tal como cáncer de pulmón no microcítico en pacientes portadores de una mutación o sobreexpresión de NLRP3; leucemia linfoblástica aguda (LLA), tal como LLA en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides; histiocitosis de células de Langerhan (HCL); mieloma múltiple; leucemia promielocítica; leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC); cáncer gástrico; y metástasis del cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de: síndromes mielodisplásicos (SMD); cáncer de pulmón no microcítico, tal como cáncer de pulmón no microcítico en pacientes portadores de mutación o sobreexpresión de NLRP3; leucemia linfoblástica aguda (LLA), tal como LLA en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides; histiocitosis de células de Langerhan (HCL); mieloma múltiple; leucemia promielocítica; cáncer gástrico; y metástasis del cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la indicación es el SMD. En algunas realizaciones, la indicación es el cáncer de pulmón no microcítico en pacientes portadores de mutación o sobreexpresión de NLRP3. En algunas realizaciones, la indicación es la LLA en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides. En algunas realizaciones, la indicación es la HCL. En algunas realizaciones, la indicación es el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la indicación es la leucemia promielocítica. En algunas realizaciones, la indicación es el cáncer gástrico. En algunas realizaciones, la indicación es la metástasis de cáncer de pulmón.

Terapia de combinación

Esta divulgación contempla tanto las posologías de monoterapia como las posologías de terapia combinada.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria pueden incluir además la administración de una o más terapias adicionales (p. ej., uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en combinación con la administración de los compuestos descritos en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico o pauta posológica se administra al sujeto antes de entrar en contacto con o administrar la entidad química (p. ej., aproximadamente una hora antes, o aproximadamente 6 horas antes, o aproximadamente 12 horas antes, o aproximadamente 24 horas antes, o aproximadamente 48 horas antes, o aproximadamente 1 semana antes, o aproximadamente 1 mes antes).

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico o pauta posológica se administra al sujeto aproximadamente al mismo tiempo que entra en contacto con o se administra la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente terapéutico o pauta posológica y la entidad química se proporcionan al sujeto simultáneamente en la misma forma farmacéutica. Como otro ejemplo, el segundo agente terapéutico o pauta posológica y la entidad química se proporcionan al sujeto simultáneamente en formas farmacéuticas separadas.

En otras realizaciones más, el segundo agente terapéutico o pauta posológica se administra al sujeto después de entrar en contacto con o administrar la entidad química (p. ej., aproximadamente una hora después, o aproximadamente 6 horas después, o aproximadamente 12 horas después, o aproximadamente 24 horas después, o aproximadamente 48 horas después, o aproximadamente 1 semana después, o aproximadamente 1 mes después).

Selección de pacientes

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen, además, la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesite tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con el polimorfismo de NLRP3.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen además la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con NLRP3 en donde el polimorfismo es una ganancia de función.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen, además, la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesite tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con el polimorfismo de NLRP3 encontrado en síndromes de SPAC.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen, además, la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesite tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como un polimorfismo de NLRP3 relacionado con una indicación en que el polimorfismo es VAR_014104 (R262W).

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen, además, la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesite tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con el polimorfismo de NLRP3 donde el polimorfismo es una variante natural publicada en <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20>.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen, además, la etapa de identificar un sujeto (p. ej., un paciente) que necesite tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con una mutación puntual de la señalización de NLRP3.

Agentes anti-TNFα

La expresión "agente anti-TNFα" se refiere a un agente que directa o indirectamente bloquea, regula negativamente, altera, inhibe, altera o reduce la actividad y/o expresión de TNFα. En algunas realizaciones, un agente anti-TNFα es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, una proteína de fusión, un receptor de TNFα soluble (un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral soluble 1A (TNFR1) o miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral soluble 1B (TNFR2)), un ácido nucleico inhibidor o un antagonista de TNFα de molécula

pequeña. En algunas realizaciones, el ácido nucleico inhibidor es una ribozima, un ARN de horquilla pequeño, un ARN de interferencia pequeño, un ácido nucleico antisentido o un aptámero.

Los ejemplos de agentes anti-TNF α que bloquean, regulan negativamente, alteran, inhiben o reducen directamente la actividad y/o expresión de TNF α pueden, p. ej., inhibir o disminuir el nivel de expresión de TNF α o un receptor de TNF α (TNFR1 o TNFR2) en una célula (p. ej., una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero), o inhibir o reducir la unión de TNF α a su receptor (TNFR1 y/o TNFR2) y/o. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-TNF α que bloquean, regulan negativamente, alteran, inhiben o reducen directamente la actividad y/o expresión de TNF α incluyen un anticuerpo o fragmento del mismo, una proteína de fusión, un receptor de TNF α soluble (p. ej. un TNFR1 soluble o TNFR2 soluble), ácidos nucleicos inhibidores (p. ej., cualquiera de los ejemplos de ácidos nucleicos inhibidores descritos en la presente memoria) y un antagonista de TNF α de molécula pequeña.

Los ejemplos de agentes anti-TNF α que pueden bloquear indirectamente, regular negativamente, alterar, inhibir y reducir la actividad y/o expresión de TNF α pueden, p. ej., inhibir o disminuir el nivel de señalización en dirección 3' de un receptor de TNF α (p. ej., TNFR1 o TNFR2) en una célula de mamífero (p. ej., disminuir el nivel y/o actividad de una o más de las siguientes proteínas de señalización: AP-1, proteína cinasa 5 activada por mitógeno (ASK1), inhibidor del factor nuclear kappa B (IKK), proteína cinasa 8 activada por mitógeno (JNK), proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), MEKK 1/4, MEKK 4/7, MEKK 3/6, factor nuclear kappa B (NF- κ B), proteína cinasa 14 activada por mitógeno (NIK), serina/treonina cinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP), TNFRSF1A asociado a través del dominio de muerte (TRADD) y el factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2), en una célula) y/o disminuir el nivel de expresión génica inducida por TNF α en una célula de mamífero (p. ej., disminuir la transcripción de genes regulados, p. ej., por uno o más factores seleccionados del grupo de activación del factor de transcripción 2 (ATF2), c-Jun y NF- κ B). En Wajant *et al.*, *Cell Death Differentiation* 10: 45-65, 2003 (incorporado en esta memoria como referencia) se proporciona una descripción de la señalización en dirección 3' de un receptor de TNF α . Por ejemplo, dichos agentes anti-TNF α indirectos pueden ser un ácido nucleico inhibidor que se dirige (disminuye la expresión) a un componente de señalización en dirección 3' de un gen inducido por TNF α (p. ej., cualquier gen inducido por TNF α conocido en la técnica), un receptor de TNF α (p. ej., uno cualquiera o más de los componentes de señalización en dirección 3' de un receptor TNF α descrito en la presente memoria o conocido en la técnica) o un factor de transcripción seleccionado del grupo de NF- κ B, c-Jun y ATF2.

En otros ejemplos, dichos agentes anti-TNF α indirectos pueden ser un inhibidor de molécula pequeña de una proteína codificada por un gen inducido por TNF α (p. ej., cualquier proteína codificada por un gen inducido por TNF α conocido en la técnica), un inhibidor de molécula pequeña de un componente de señalización en dirección 3' de un receptor de TNF α (p. ej., cualquiera de los componentes de señalización en dirección 3' de un receptor de TNF α descritos en la presente memoria o conocidos en la técnica) y un inhibidor de molécula pequeña de un factor de transcripción seleccionado del grupo de ATF2, c-Jun y NF- κ B.

En otras realizaciones, los agentes anti-TNF α que pueden bloquear, regular negativamente, alterar o reducir indirectamente uno o más componentes en una célula (p. ej., una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero) que están implicados en la vía de señalización que da como resultado la transcripción de ARNm de TNF α , la estabilización de ARNm de TNF α y la traducción de ARNm de TNF α (p. ej., uno o más componentes seleccionados del grupo de CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, cinasa 1 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK), JNK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, PKR, p38, AKT serina/treonina cinasa 1 (rac), raf cinasa (raf), ras, TRAF6, TTP). Por ejemplo, dichos agentes anti-TNF α indirectos pueden ser un ácido nucleico inhibidor que se dirige (disminuye la expresión) de un componente en una célula de mamífero que está implicado en la vía de señalización que da como resultado la transcripción de ARNm de TNF α , la estabilización de ARNm de TNF α y la traducción de ARNm de TNF α (p. ej., un componente seleccionado del grupo de CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, IRAK, JNK, LBP, MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, IRAK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP). En otros ejemplos, un agente anti-TNF α indirecto es un inhibidor de molécula pequeña de un componente en una célula de mamífero que está implicado en la vía de señalización que da como resultado la transcripción de ARNm de TNF α , la estabilización de ARNm de TNF α y la traducción de ARNm de TNF α (p. ej., un componente seleccionado del grupo de CD14, c-Jun, ERK1/2, IKK, I κ B, IRAK, JNK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, IRAK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP).

Anticuerpos

En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo (p. ej., un Fab o un scFv). En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo descrito en la presente memoria se puede unir específicamente a TNF α . En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descrito en la presente memoria se une específicamente a uno cualquiera de TNF α , TNFR1 o TNFR2. En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo descrito en la presente memoria se puede unir específicamente a un receptor de TNF α (TNFR1 o TNFR2).

En algunas realizaciones, el anticuerpo puede ser un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo multivalente o un fragmento del mismo. En algunas realizaciones, un anticuerpo puede ser un scFv-Fc, un dominio VHH, un dominio VNAR, un (scFv)₂, un minicuerpo o un BiTE.

5 En algunas realizaciones, un anticuerpo puede ser un crosstab, un diacuerpo, un scDiacuerpo, un scDiacuerpo-CH₃, un Diacuerpo-CH₃, un DutaMab, un DT-IgG, un diacuerpo-Fc, un scDiacuerpo-HAS, un anticuerpo de par de carga, un anticuerpo de intercambio Fab-brazo, un SEEDcuerpo, un Triomab, un LUZ-Y, un Fcab, un kλ-cuerpo, un Fab ortogonal, una DVD-IgG, un IgG(H)-scFv, una scFv-(H)IgG, un IgG(L)-scFv, una scFv-(L)-IgG, un IgG (L,H)-Fc, un IgG(H)-V, una V(H)-IgG, un IgG(L)-V, una V(L)-IgG, un IgG-scFab de KIH, una 2scFv-IgG, un IgG-2scFv, una scFv4-Ig, un Zycuerpo, una DVI-IgG, un nanocuerpo, un nanocuerpo-HSA, una DVD-Ig, un anticuerpo de redireccionamiento de afinidad dual (DART), un triomab, una IgG de kih con una LC común, una orto-Fab IgG, una 2-in-1-IgG, IgG-ScFv, scFv2-Fc, un bi-nanocuerpo, anticuerpo en tándem, un DART-Fc, un scFv-HAS-scFv, un DAF (dos en uno o cuatro en uno), un DNL-Fab3, LC común de botones en ojales, ensamblaje de botones en ojales, un TandAb, un Cuerpo Triple, un minianticuerpo, un minicuerpo, un minicuerpo TriBi, un scFv-CH3 KIH, un Fab-scFv, un scFv-CH-CL-scFv, un F(ab')₂-scFv2, un scFv-KIH, un Fab-scFv-Fc, un HCAB tetravalente, un scDiacuerpo-Fc, un scFv-Fc en tándem, un intracuerpo, un anticuerpo biespecífico de muelle y cerradura, un ImmTAC, un HSAcuerpo, un scFv en tándem, una IgG-IgG, un Cov-X-cuerpo y un scFv1-PEG-scFv2.

20 Los ejemplos no limitantes de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen un fragmento Fv, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂ y un fragmento Fab'. Son ejemplos adicionales de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo un fragmento de unión a antígeno de un fragmento de unión a antígeno de una IgA (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de IgA1 o IgA2) (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgA humana o humanizada, p. ej., una IgA1 o IgA2 humana o humanizada); un fragmento de unión a antígeno de una IgD (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgD humana o humanizada); un fragmento de unión a antígeno de una IgE (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgE humana o humanizada); una IgG (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4) (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgG humana o humanizada, p. ej., IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana o humanizada); o un fragmento de unión a antígeno de una IgM (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgM humana o humanizada).

30 Se describen ejemplos no limitantes de agentes anti-TNFα que son anticuerpos que se unen específicamente a TNFα en Ben-Horin *et al.*, *Autoimmunity Rev.* 13(1): 24-30, 2014; Bongartz *et al.*, *JAMA* 295(19): 2275-2285, 2006; Butler *et al.*, *Eur. Cytokine Network* 6(4): 225-230, 1994; Cohen *et al.*, *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(6): 376-384, 2001; Elliott *et al.*, *Lancet* 1994; 344: 1125-1127, 1994; Feldmann *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.* 19(1): 163-196, 2001; Rankin *et al.*, *Br. J. Rheumatol.* 2: 334-342, 1995; Knight *et al.*, *Molecular Immunol.* 30(16): 1443-1453, 1993; Lorenz *et al.*, *J. Immunol.* 156(4): 1646-1653, 1996; Hinshaw *et al.*, *Circulatory Shock* 30(3): 279-292, 1990; Ordas *et al.*, *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 91(4): 635-646, 2012; Feldman, *Nature Reviews Immunol.* 2(5): 364-371, 2002; Taylor *et al.*, *Nature Reviews Rheumatol.* 5(10):578-582, 2009; Garces *et al.*, *Annals Rheumatic Dis.* 72(12):1947-1955, 2013; Palladino *et al.*, *Nature Rev. Drug Discovery* 2(9):736-746, 2003; Sandborn *et al.*, *Inflammatory Bowel Diseases* 5(2):119-133, 1999; Atzeni *et al.*, *Autoimmunity Reviews* 12(7):703-708, 2013; Maini *et al.*, *Immunol. Rev.* 144(1):195-223, 1995; Wanner *et al.*, *Shock* 11(6):391-395, 1999; y patentes de EE. UU. n.º 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015).

45 En determinadas realizaciones, el agente anti-TNFα puede incluir o es golimumab (golimumabTM), adalimumab (HumiraTM), infliximab (RemicadeTM), CDP571, CDP 870 o certolizumab pegol (CimziaTM). En determinadas realizaciones, el agente anti-TNFα puede ser un biosimilar inhibidor de TNFα. Los ejemplos de biosimilares de inhibidores de TNFα aprobados y de fase tardía incluyen, pero no se limitan a, biosimilares de infliximab tales como FlixabiTM (SB2) de Samsung Bioepis, Inflectra[®] (CT-P13) de Celltrion/Pfizer, GS071 de Aprogen, RemsimaTM, PF-06438179 de Pfizer/Sandoz, NI-071 de Nichi-Iko Pharmaceutical Co. y ABP 710 de Amgen; biosimilares de adalimumab tales como Amgevita[®] (ABP 501) de Amgen y ExemptiaTM de Zydus Cadila, BMO-2 o MYL-1401-A de Biocon/Mylan, CHS-1420 de Coherus, FKB327 de Kyowa Kirin y BI 695501 de Boehringer Ingelheim; Solymbic[®], SB5 de Samsung Bioepis, GP-2017 de Sandoz, ONS-3010 de Oncobiologics, M923 de Momena, PF-06410293 de Pfizer y biosimilares de etanercept tales como ErelziTM de Sandoz/Novartis, BrenzysTM (SB4) de Samsung Bioepis, GP2015 de Sandoz, TuNEX[®] de Mycenax, LBEC0101 de LG Life y CHS-0214 de Coherus.

55 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el agente anti-TNFα se selecciona del grupo que consiste en: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, CDP571 y CDP 870.

60 En algunas realizaciones, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en la presente memoria tiene una constante de disociación (K_D) de menos de 1 × 10⁻⁵ M (p. ej., menos de 0,5 × 10⁻⁵ M, menos de 1 × 10⁻⁶ M, menos de 0,5 × 10⁻⁶ M, menos de 1 × 10⁻⁷ M, menos de 0,5 × 10⁻⁷ M, menos de 1 × 10⁻⁸ M, menos de 0,5 × 10⁻⁸ M, menos de 1 × 10⁻⁹ M, menos de 0,5 × 10⁻⁹ M, menos de 1 × 10⁻¹⁰ M, menos de 0,5 × 10⁻¹⁰ M, menos de 1 × 10⁻¹¹ M, menos de 0,5 × 10⁻¹¹ M o menos de 1 × 10⁻¹² M), p. ej., medida en solución salina tamponada con fosfato utilizando resonancia de plasmón superficial (SPR).

Proteínas de fusión

En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α es una proteína de fusión (p. ej., un dominio extracelular de un TNFR fusionado con un péptido asociado, p. ej., una región Fc de una inmunoglobulina, p. ej., IgG humana) (véase, por ejemplo, Deeg *et al.*, *Leukemia* 16(2): 162, 2002; Peppel *et al.*, *J. Exp. Med.* 174(6):1483-1489, 1991) o un TNFR soluble (p. ej., TNFR1 o TNFR2) que se une específicamente a TNF α . En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α incluye o es un receptor de TNF α soluble (p. ej., Bjornberg *et al.*, *Lymphokine Cytokine Res.* 13(3): 203-211, 1994; Kozak *et al.*, *Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol.* 269(1): R23-R29, 1995, Tsao *et al.*, *Eur Respir J.* 14(3): 490-495, 1999, Watt *et al.*, *J Leukoc Biol.* 66(6): 1005-1013, 1999, Mohler *et al.*, *J. Immunol.* 151(3): 1548-1561, 1993, Nophar *et al.*, *EMBO J.* 9(10): 3269, 1990, Piguet *et al.*, *Eur. Respiratory J.* 7(3): 515-518, 1994 y Gray *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 87(19): 7380-7384, 1990). En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α incluye o es etanercept (Enbrel™) (véase, p. ej., los documentos WO 91/03553 y WO 09/406.476, incorporados en la presente memoria como referencia). En algunas realizaciones, el inhibidor del agente anti-TNF α incluye o es r-TBP-I (p. ej., Gradstein *et al.*, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 26(2): 111-117, 2001).

Ácidos nucleicos inhibidores

Los ácidos nucleicos inhibidores que pueden disminuir la expresión de ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNF α , TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP en una célula de mamífero incluyen moléculas de ácidos nucleicos antisentido, es decir, moléculas de ácidos nucleicos cuya secuencia nucleotídica es total o parcialmente complementaria a todo o a una parte de un ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, I κ B, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1 /2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF- κ B, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNF α , TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP (p. ej., total o parcialmente complementaria a toda o a una parte de una cualquiera de las secuencias presentadas en la Tabla E).

Tabla E.

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
Factor de necrosis tumoral (TNF, también conocido como TNF-alfa)	NM_000594
Miembro 1A de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF1A) (también conocido como TNFR1)	NM_001065
	NM_001346091
	NM_001346092
Miembro 1B de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF1B) (también conocido como TNFR2)	NM_001066
	XM_011542060
	XM_011542063
	XM_017002214
	XM_017002215
	XM_017002211
TNFRSF1A asociado vía dominio de muerte (TRADD)	NM_003789
	NM_001323552
	XM_005256213
	XM_017023815
Factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2)	NM_021138
	XM_011518976
	XM_011518977
	XM_011518974
Protooncogén JunD, subunidad del factor de transcripción AP-1 (JUND)	NM_001286968
	NM_005354
	NM_005923

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
Proteína cinasa cinasa cinasa 5 activada por mitógenos (MAP3K5) (también conocida como ASK1)	XM_017010875
	XM_017010872
	XM_017010873
	XM_017010877
	XM_017010874
	XM_017010871
	XM_017010870
	XM_017010876
	XM_011535839
CD14	NM_000591
	NM_001040021
	NM_001174104
	NM_001174105
Proteína cinasa 3 activada por mitógenos (MAPK3) (también conocida como ERK1)	NM_001040056
	NM_001109891
	NM_002746
Proteína cinasa 1 activada por mitógenos (MAPK1) (también conocida como ERK2)	NM_002745
	NM_138957
Inhibidor de la subunidad beta de la cinasa del factor nuclear kappa B (IKBKB)	NM_001190720
	NM_001242778
	NM_001556
	XM_005273491
	XM_005273496
	XM_005273493
	XM_005273498
	XM_011544518
	XM_005273492
	XM_005273490
	XM_005273494
	12XM_017013396
	XM_011544521
	XM_011544522
	XM_005273495
	XM_011544517
	XM_011544520
	XM_011544519
Inhibidor de NFkB alfa (NFKBIA)	NM_020529
Cinasa 1 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK 1)	NM_001025242
	NM_001025243

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
	NM_001569
	XM_005274668
Proteína cinasa 8 activada por mitógenos (MAPK8) (también conocida como JNK)	NM_001278547
	NM_001278548
	NM_001323302
	NM_001323320
	NM_001323321
	NM_001323322
	NM_001323323
	NM_001323324
	NM_001323325
	NM_001323326
	NM_001323327
	NM_001323328
	NM_001323329
	NM_001323330
	NM_001323331
	NM_139046
	NM_139049
	XM_024448079
	XM_024448080
Proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP)	NM_004139
Proteína cinasa cinasa 1 activada por mitógenos (MAP2K1) (también conocida como MEK1)	NM_002755
	XM_017022411
	XM_011521783
	XM_017022412
	XM_017022413
Proteína cinasa cinasa 2 activada por mitógenos (MAP2K2) (también conocida como MEK2)	NM_030662
	XM_006722799
	XM_017026990
	XM_017026989
	XM_017026991
Proteína cinasa cinasa 3 activada por mitógenos (MAP2K3) (también conocida como MEK3)	NM_001316332
	NM_002756
	NM_145109
	XM_017024859
	XM_005256723
	XM_017024857
	XM_011523959

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
	XM_017024858
	XM_011523958
Proteína cinasa cinasa 6 activada por mitógenos (MAP2K6) (también conocida como MEK6)	NM_001330450
	NM_002758
	XM_005257516
	XM_011525027
	XM_011525026
	XM_006721975
Proteína cinasa cinasa cinasa 1 activada por mitógenos (MAP3K1) (también conocida como MEKK1)	NM_005921
	XM_017009485
	XM_017009484
Proteína cinasa cinasa cinasa 3 activada por mitógenos (MAP3K3) (también conocida como MEKK3)	NM_001330431
	NM_001363768
	NM_002401
	NM_203351
	XM_005257378
Proteína cinasa cinasa cinasa 4 activada por mitógenos (MAP3K4) (también conocida como MEKK4)	NM_001291958
	NM_001301072
	NM_001363582
	NM_005922
	NM_006724
	XM_017010869
Proteína cinasa cinasa cinasa 6 activada por mitógenos (MAP3K6) (también conocida como MEKK6)	NM_001297609
	NM_004672
	XM_017002771
	XM_017002772
Proteína cinasa cinasa cinasa 7 activada por mitógenos (MAP3K7) (también conocida como MEKK7)	NM_003188
	NM_145331
	NM_145332
	NM_145333
	XM_006715553
	XM_017011226
Proteína cinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2) (también conocida como MK2)	NM_004759
	NM_032960
	XM_005273353
	XM_017002810
MYD88, adaptador de transducción de señales inmunes innatas (MYD88)	NM_001172566
	NM_001172567
	NM_001172568

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
	NM_001172569
	NM_001365876
	NM_001365877
	NM_002468
Subunidad 1 del factor nuclear kappa B (NFKB 1)	NM_001165412
	NM_001319226
	NM_003998
	XM_024454069
	XM_024454067
	XM_011532006
	XM_024454068
Proteína cinasa cinasa cinasa 14 activada por mitógenos (MAP3K14) (también conocida como NIK)	NM_003954
	XM_011525441
Proteína cinasa 14 activada por mitógenos (MAPK 14) (también conocida como p38)	NM_001315
	NM_139012
	NM_139013
	NM_139014
	XM_011514310
	XM_017010300
	XM_017010299
	XM_017010301
	XM_017010304
	XM_017010303
	XM_017010302
	XM_006714998
Cinasa 2 del factor eucariótico iniciador de la traducción 2-alfa (EIF2AK2) (también conocido como PKR)	NM_001135651
	NM_001135652
	NM_002759
	XM_011532987
	XM_017004503
AKT serina/treonina cinasa 1 (AKT1) (también conocida como RAC)	NM_001014431
	NM_001014432
	NM_005163
Dedos de zinc y homeocajas 2 (ZHX2) (también conocido como RAF)	NM_001362797
	NM_014943
	XM_011516932
	XM_005250836
Protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS)	NM_001369786
	NM_001369787

Gen humano	Número(s) de acceso de GenBank del ARNm
	NM_004985
	NM_033360
Protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS)	NM_002524
Receptor que interactúa con la serina/treonina cinasa 1 (RIPK1) (también conocido como RIP)	NM_001317061
	NM_001354930
	NM_001354931
	NM_001354932
	NM_001354933
	NM_001354934
	NM_003804
	XM_017011405
	XM_006715237
	XM_017011403
	XM_017011404
Factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6)	NM_004620
	NM_145803
	XM_017018220
Proteína del dedo anular ZFP36 (ZFP36) (también conocida como TTP)	NM_003407

- Una molécula de ácido nucleico antisentido puede ser total o parcialmente complementaria a toda o a una parte de una región no codificante de la cadena codificante de una secuencia nucleotídica que codifica una proteína AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP. Las regiones no codificantes (regiones no traducidas en 5' y 3') son las secuencias en 5' y 3' que flanquean la región codificante en un gen y no se traducen en aminoácidos.
- Basándose en las secuencias descritas en la presente memoria, un experto en la técnica puede elegir y sintetizar fácilmente cualquiera de una serie de ácidos nucleicos antisentido adecuados para dirigirse a un ácido nucleico que codifica una proteína AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP descrita en la presente memoria. Los ácidos nucleicos antisentido dirigidos contra un ácido nucleico que codifica una proteína AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP se pueden diseñar con el *software* disponible en el sitio web de Integrated DNA Technologies.
- Un ácido nucleico antisentido puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5, 10, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48, o 50 nucleótidos o más de longitud. Se puede construir un oligonucleótido antisentido utilizando reacciones de ligadura enzimática y síntesis química utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un ácido nucleico antisentido se puede sintetizar químicamente utilizando nucleótidos modificados de diversas formas o nucleótidos de origen natural diseñados para aumentar la estabilidad física del dúplex formado entre los ácidos nucleicos antisentido y sentido, p. ej., derivados de fosforotioato y nucleótidos sustituidos con acridina o para aumentar la estabilidad biológica de las moléculas.
- Los ejemplos de nucleótidos modificados que pueden utilizarse para generar un ácido nucleico antisentido incluyen 1-metilguanina, 1-metilinosina, 2,2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, 3-metilcitosina, 2-metil-N6-isopenteniladenina, ácido uracil-5-oxiacético (v), wybutoxosina, pseudouracilo, queosina, 2-tiocitosina, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-clorouracilo, 5-yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil)uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina, 5-carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N6-isopenteniladenina, 5-metilcitosina, N6-adenina, 7-metilguanina, 5-metilaminometiluracilo, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, beta-D-manosilqueosina, 5'-metoxicarboximetiluracilo, 5-metoxiuracilo, 5-metil-2-tiouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-metiluracilo, éster metílico del ácido uracilo-5-oxiacético, ácido uracilo-5-oxiacético (v), 5-metil-2-tiouracilo, 3-

(3-amino-3-N-2-carboxipropil)uracilo, (acp3)w y 2,6-diaminopurina. Como alternativa, el ácido nucleico antisentido se puede producir biológicamente utilizando un vector de expresión en donde se ha subclonado un ácido nucleico en una orientación antisentido (es decir, el ARN transcrito a partir del ácido nucleico insertado tendrá una orientación antisentido para un ácido nucleico diana de interés).

Las moléculas de ácido nucleico antisentido descritas en la presente memoria pueden prepararse *in vitro* y administrarse a un sujeto, p. ej., un sujeto humano. Como alternativa, pueden generarse *in situ* de manera que se hibriden con o se unan a ARNm celular y/o ADN genómico que codifica una proteína AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP para inhibir de este modo la expresión, p. ej., inhibiendo la transcripción y/o la traducción. La hibridación puede ser por complementariedades de nucleótidos convencionales para formar un dúplex estable o, por ejemplo, en el caso de una molécula de ácido nucleico antisentido que se une a dúplex de ADN, a través de interacciones específicas en el surco mayor de la doble hélice. Las moléculas de ácido nucleico antisentido se pueden administrar a una célula de mamífero utilizando un vector (p. ej., un vector de adenovirus, un lentivirus o un retrovirus).

Un ácido nucleico antisentido puede ser una molécula de ácido nucleico α-anomérico. Una molécula de ácido nucleico α-anomérico forma híbridos bicatenarios específicos con ARN complementario en los que, al contrario que las unidades β habituales, las cadenas corren paralelas entre sí (Gaultier *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 15: 6625-6641, 1987). El ácido nucleico antisentido también puede comprender un análogo químico de ARN-ADN (Inoue *et al.*, *FEBS Lett.* 215: 327-330, 1987) o un 2'-O-metilribonucleótido (Inoue *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 15: 6131-6148, 1987).

Otro ejemplo de ácido nucleico inhibidor es una ribozima que tiene especificidad por un ácido nucleico que codifica un ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP, p. ej., especificidad por una cualquiera de las secuencias presentadas en la Tabla E). Las ribozimas son moléculas de ARN catalíticas con actividad ribonucleasa que son capaces de escindir un ácido nucleico monocatenario, tal como un ARNm, con el que tienen una región complementaria. Por lo tanto, las ribozimas (p. ej., ribozimas de cabeza de martillo (descritas en Haselhoff y Gerlach, *Nature* 334: 585-591, 1988)) pueden utilizarse para escindir catalíticamente transcritos de ARNm para inhibir de este modo la traducción de la proteína codificada por el ARNm. Un ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP se puede utilizar para seleccionar un ARN catalítico que tenga una actividad ribonucleasa específica de un grupo de moléculas de ARN. Véase, p. ej., Bartel *et al.*, *Science* 261: 1411-1418, 1993.

Alternativamente, se puede diseñar una ribozima que tiene especificidad por una AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP en función de la secuencia nucleotídica de cualquiera de las secuencias de ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP descritas en la presente memoria (p. ej., en la Tabla E). Por ejemplo, se puede construir un derivado de un ARN de IVS de *Tetrahymena* L-19 en el que la secuencia de nucleótidos del sitio activo es complementaria a la secuencia de nucleótidos que se ha de escindir en un ARNm de AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP (véase, p. ej., las patentes de los EE. UU. n.º 4.987.071 y 5.116.742).

Un ácido nucleico inhibidor también puede ser una molécula de ácido nucleico que forma estructuras de triple hélice. Por ejemplo, la expresión de un polipéptido AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP puede inhibirse dirigiéndose a secuencias de nucleótidos complementarias a la región reguladora del gen que codifica el polipéptido AP-1, ASK1, CD14, c-jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF-κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6 o TTP (p. ej., el promotor y/o potenciador, p. ej., una secuencia que está al menos 1 kb, 2 kb, 3 kb, 4 kb o 5 kb en dirección 5' del estado de inicio de la transcripción) para formar estructuras de triple hélice que impidan la transcripción del gen en las células diana. Véase en general Maher, *Bioassays* 14(12): 807-15, 1992; Helene, *Anticancer Drug Des.* 6(6): 569-84, 1991; y Helena, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 660: 27-36, 1992.

En diversas realizaciones, los ácidos nucleicos inhibidores se pueden modificar en el resto de azúcar, el resto de base o la cadena principal de fosfato para mejorar, p. ej., la solubilidad, la estabilidad o la hibridación de la molécula. Por ejemplo, la cadena principal de desoxirribosa fosfato de los ácidos nucleicos puede modificarse para generar ácidos nucleicos peptídicos (véase, p. ej., Hyrup *et al.*, *Bioorganic Medicinal Chem.* 4(1): 5-23, 1996). Los ácidos nucleicos peptídicos (PNA) son miméticos de ácidos nucleicos, p. ej., miméticos de ADN, en los que la cadena principal de desoxirribosa fosfato se reemplaza por un esqueleto pseudopeptídico y solo se conservan las cuatro bases nitrogenadas naturales. La cadena principal neutra de los PNA permite la hibridación específica con el ARN y el ADN en condiciones de baja fuerza iónica. Los oligómeros de PNA se pueden sintetizar utilizando protocolos convencionales de síntesis de péptidos en fase sólida

(véase, p. ej., Perry-O'Keefe *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 93:14670-675, 1996). Los PNA se pueden utilizar como agentes antisentido o antigénicos para la modulación específica de secuencia de la expresión génica, p. ej., induciendo la detención de la transcripción o traducción o inhibiendo la replicación.

5 Moléculas pequeñas

En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, la molécula pequeña es un inhibidor de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral (TACE) (p. ej., Moss *et al.*, *Nature Clinical Practice Rheumatology* 4: 300-309, 2008). En algunas realizaciones, el agente anti-TNF α es C87 (Ma *et al.*, *J. Biol. Chem.* 289(18): 12457-66, 2014). En algunas realizaciones, la molécula pequeña es LMP-420 (p. ej., Haraguchi *et al.*, *AIDS Res. Ther.* 3: 8, 2006). En algunas realizaciones, el inhibidor de TACE es TMI-005 y BMS-561392. Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de moléculas pequeñas, p. ej., en He *et al.*, *Science* 310 (5750): 1022-1025, 2005.

En algunos ejemplos, el agente anti-TNF α es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de AP-1, ASK1, IKK, JNK, MAPK, MEKK 1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, NIK, TRADD, RIP, NF- κ B y TRADD en una célula (p. ej., en una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero).

En algunos ejemplos, el agente anti-TNF α es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de CD14, MyD88 (véase, p. ej., Olson *et al.*, *Scientific Reports* 5: 14246, 2015), ras (p. ej., Baker *et al.*, *Nature* 497: 577-578, 2013), raf (p. ej., vemurafenib (PLX4032, RG7204), tosilato de sorafenib, PLX-4720, dabrafenib (GSK2118436), GDC-0879, RAF265 (CHIR-265), AZ 628, NVP-BHG712, SB590885, ZM 336372, sorafenib, GW5074, TAK-632, CEP-32496, encorafenib (LGX818), CCT196969, LY3009120, RO5126766 (CH5126766), PLX7904 y MLN2480).

En algunos ejemplos, el agente anti-TNF α inhibidor de TNF α es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de MK2 (PF 3644022 y PHA 767491), JNK (p. ej., AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, péptido c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 y TCS JNK6o), c-jun (p. ej., AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, péptido c-JUN, IQ 1S, JIP-1 (153-163), SP600125, SU 3327 y TCS JNK6o), MEK3/6 (p. ej., Akinleye *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 6: 27, 2013), p38 (p. ej., AL 8697, AMG 548, BIRB 796, CMPD-1, diclorhidrato de DBM 1285, EO 1428, JX 401, ML 3403, Org 48762-0, PH 797804, RWJ 67657, SB 202190, SB 203580, SB 239063, SB 706504, SCIO 469, SKF 86002, SX 011, TA 01, TA 02, TAK 715, VX 702 y VX 745), PKR (p. ej., 2-aminopurina o CAS 608512-97-6), TTP (p. ej., CAS 329907-28-0), MEK1/2 (p. ej., Facciorusso *et al.*, *Expert Review Gastroenterol. Hepatol.* 9: 993-1003, 2015), ERK1/2 (p. ej., Mandal *et al.*, *Oncogene* 35: 2547-2561, 2016), NIK (p. ej., Mortier *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20: 4515-4520, 2010), IKK (p. ej., Reilly *et al.*, *Nature Med.* 19: 313-321, 2013), I κ B (p. ej., Suzuki *et al.*, *Expert. Opin. Invest. Drugs* 20: 395-405, 2011), NF- κ B (p. ej., Gupta *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 1799(10-12): 775-787, 2010), rac (p. ej., Patente de los EE. UU. n.º 9.278.956), MEK4/7, IRAK (Chaudhary *et al.*, *J. Med. Chem.* 58(1): 96-110, 2015), LBP (véase, p. ej., la patente de los EE. UU. n.º 5.705.398) y TRAF6 (p. ej., 3 [(2,5-dimetilfenil)amino]-1-fenil-2-propen-1-ona).

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el ácido nucleico inhibidor puede tener de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 50 nucleótidos (p. ej., de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 26 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 25 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 24 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 22 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 20 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 18 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 16 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 14 nucleótidos, de aproximadamente 10 nucleótidos a aproximadamente 12 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 50 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 26 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 25 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 24 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 22 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 20 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 18 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 16 nucleótidos, de aproximadamente 12 nucleótidos a aproximadamente 14 nucleótidos, de aproximadamente 14 nucleótidos a aproximadamente 15 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 26 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 25 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 24 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 22 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 20 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a

aproximadamente 18 nucleótidos, de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 16 nucleótidos, de aproximadamente 16 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 16 nucleótidos a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 16 nucleótidos a aproximadamente 25 nucleótidos, de aproximadamente 16 nucleótidos a aproximadamente 20 nucleótidos, de aproximadamente 18 nucleótidos a aproximadamente 50 nucleótidos, de aproximadamente 20 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 20 nucleótidos a aproximadamente 26 nucleótidos, de aproximadamente 22 nucleótidos, de aproximadamente 16 nucleótidos a aproximadamente 20 nucleótidos, de aproximadamente 20 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 20 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 20 nucleótidos a aproximadamente 24 nucleótidos, de aproximadamente 24 nucleótidos, de aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 24 nucleótidos a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 24 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 24 nucleótidos a aproximadamente 25 nucleótidos, de aproximadamente 26 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 26 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 26 nucleótidos a aproximadamente 28 nucleótidos, de aproximadamente 50 nucleótidos, de aproximadamente 28 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos, de aproximadamente 30 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 30 nucleótidos a aproximadamente 38 nucleótidos, de aproximadamente 30 nucleótidos a aproximadamente 32 nucleótidos, de aproximadamente 32 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 35 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 40 nucleótidos a aproximadamente 40 nucleótidos, de aproximadamente 45 nucleótidos, de aproximadamente 42 nucleótidos a aproximadamente 45 nucleótidos o de aproximadamente 45 nucleótidos a aproximadamente 50 nucleótidos) de longitud. Un experto en la técnica apreciará que los ácidos nucleicos inhibidores pueden comprender al menos un ácido nucleico modificado en el extremo 5' o 3' del ADN o ARN.

En algunas realizaciones, el ácido nucleico inhibidor se puede formular en un liposoma, una micela (p. ej., una micela mixta), una nanoemulsión o una microemulsión, una nanopartícula sólida o una nanopartícula (p. ej., una nanopartícula que incluye uno o más polímeros sintéticos). En el documento US 2016/0090598 se describen características estructurales de ejemplo adicionales de ácidos nucleicos inhibidores y formulaciones de ácidos nucleicos inhibidores.

En algunas realizaciones, el ácido nucleico inhibidor (p. ej., cualquiera de los ácidos nucleicos inhibidores descritos en la presente memoria) puede incluir una solución salina estéril (p. ej., solución salina tamponada con fosfato (PBS)). En algunas realizaciones, el ácido nucleico inhibidor (p. ej., cualquiera de los ácidos nucleicos inhibidores descritos en la presente memoria) puede incluir una molécula de administración específica de tejido (p. ej., un anticuerpo específico de tejido).

Preparación de compuestos y ensayos biológicos

Como puede apreciar el experto en la técnica, los métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas en la presente memoria serán evidentes para los expertos normales en la técnica. Se conocen en la técnica transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente memoria e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y RGM. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L.

Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y posteriores ediciones de los mismos.

Ejemplos Preparativos

5

Generalidades

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

10	ac. = acuoso
	Ac = acetilo
	ACN = acetonitrilo
15	n-BuLi = n-butililitio
	CbzCl = carbonocloridato de bencilo
20	DCM = diclorometano
	DIEA = N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
	Dppf = 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
25	DMF = N,N-dimetilformamida
	EtOH = etanol
30	EDCI = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
	HATE = Hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
35	HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	Hex = hexano
40	LC-MS = espectrómetro de masas con cromatógrafo líquido
	LiHMDS = hexametildisilazida de litio
	MSA = ácido metanosulfónico
45	MeOH = metanol
	ESI = ionización por pulverización de electrones
50	RMN = resonancia magnética nuclear
	Ph = fenilo
	TA = temperatura ambiente
55	TLC = cromatografía de capa fina
	TFA = ácido 2,2,2-trifluoroacético
60	TEA = trietilamina
	THF = tetrahidrofurano
65	UV = ultravioleta

El progreso de las reacciones se controló con frecuencia mediante TLC o LC-MS. La identidad de los productos se confirmó con frecuencia por LC-MS. La LC-MS se registró utilizando uno de los siguientes métodos.

Método A: Shim-pack XR-ODS, C18, 3 × 50 mm, columna de 2,5 µm, inyección de 1,0 µl, caudal de 1,5 ml/min, intervalo de exploración de 90-900 nm, intervalo de UV de 190-400 nm, gradiente del 5-100 % (1,1 min), del 100 % (0,6 min) con ACN (TFA al 0,05 %) y agua (TFA al 0,05 %), tiempo de análisis total de 2 minutos.

Método B: Kinetex EVO, C18, 3x50 mm, columna de 2,2 µm, inyección de 1,0 µl, caudal 1,5 ml/min, intervalo de exploración 90-900 nm, intervalo de UV 190-400 nm, gradiente del 10-95 % (1,1 min), del 95 % (0,6 min) con ACN y agua (NH₄HCO₃ al 0,5 %), tiempo de ejecución total de 2 minutos.

Método C: Shim-pack XR-ODS, C18, 3 × 50 mm, columna de 2,5 µm, inyección de 1,0 µl, caudal de 1,5 ml/min, intervalo de exploración de 90-900 nm, intervalo de UV de 190-400 nm, gradiente del 5-100 % (2,1 min), del 100 % (0,6 min) con ACN (TFA al 0,05 %) y agua (TFA al 0,05 %), tiempo de análisis total de 3 minutos.

Método D: columna Kinetex EVO, C18, 3 × 50 mm, 2,2 µm, inyección 1,0 µl, caudal 1,5 ml/min, intervalo de barrido 90-900 nm, intervalo de UV 190-400 nm, gradiente del 10-95 % (2,1 min), 95 % (0,6 min) con ACN y agua (0,5 % de NH₄HCO₃), tiempo de ejecución total de 3 minutos.

Método F: Phenomenex, CH0-7644, Onyx Monolithic C18, 50 × 4,6 mm, inyección 10,0 µl, caudal 1,5 ml/min, intervalo de barrido de 100-1500 nm, detección UV 220 y 254 nm, 5 % con ACN (0,1 % TFA) al 100 % de agua (TFA al 0,1 %) durante 9,5 min, con una permanencia al 100 % (ACN, TFA al 0,1 %) durante 1 min, después equilibrio al 5 % (ACN, TFA al 0,1 %) durante 1,5 min.

Los productos finales se purificaron mediante HPLC prep. La HPLC prep. se llevó a cabo usando el siguiente método.

Método E: HPL-Prep: Columna, XBridge Shield RP18 OBD (19 × 250 mm, 10 µm); fase móvil, Agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/l) y ACN, detección UV 254/210 nm.

Método G: HPL-Prep: Higgins Analytical Proto 200, columna C18, 250 × 20 mm, 10 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,1 %) y ACN (TFA al 0,1 %), detección UV 254/210 nm.

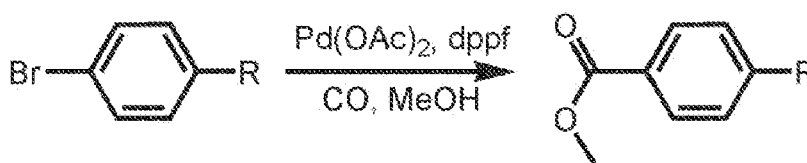
La RMN se registró en BRUKER NMR 300,03 MHz, DUL-CH, ULTRASHIELD™300, AVANCE II 300 B-ACS™120 o BRUKER NMR 400,13 MHz, BBFO, ULTRASHIELD™400, AVANCE III 400, B-ACS™120.

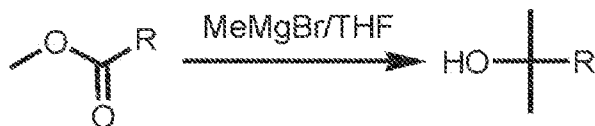
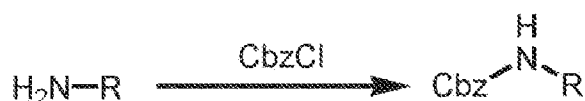
Esquema de obtención de los productos finales: Los esquemas siguientes ilustran varias condiciones utilizadas para los nuevos conectores deseados.

Esquema I:



Esquema II:

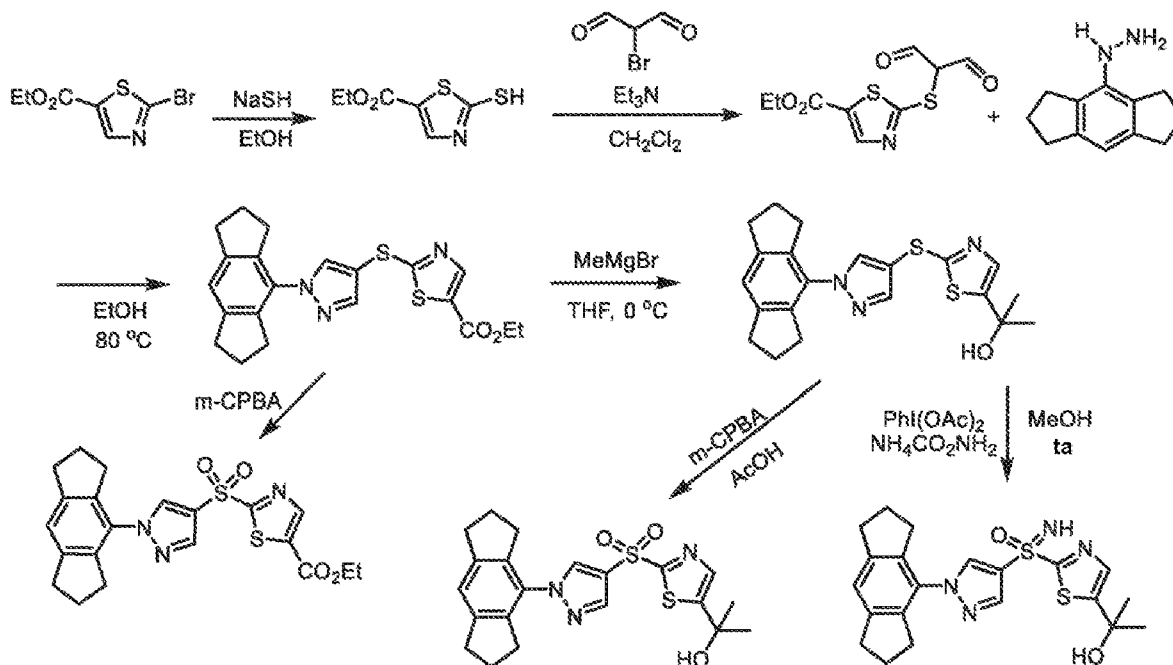


Esquema III:**Esquema IV:**

- 5 Los compuestos racémicos de esta invención se pueden resolver para proporcionar enantiómeros individuales utilizando una diversidad de métodos conocidos. Por ejemplo, pueden utilizarse fases estacionarias quirales y las condiciones de elución pueden incluir fase normal o fluido supercrítico con o sin aditivos ácidos o básicos. Se pueden utilizar ácidos o bases enantioméricamente puros para formar sales diastereoméricas con los compuestos racémicos, por lo que pueden obtenerse enantiómeros puros mediante cristalización fraccionada. Los racematos también se pueden derivatizar con reactivos auxiliares enantioméricamente puros para formar mezclas diastereoméricas que se pueden separar. Después se retira el auxiliar para proporcionar enantiómeros puros.

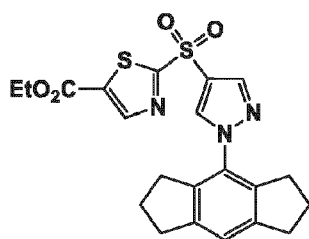
Esquemas para la elaboración de productos finales:15 **c -S(O)_q-, -S(O)NH-**

Los ejemplos 1-3 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema:

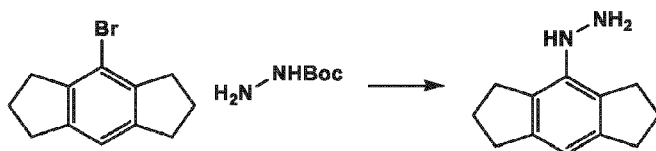


20

Ejemplo 1: Preparación de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)tiazol-5-carboxilato de etilo (compuesto 120)



Etapa 1: Preparación de (1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina



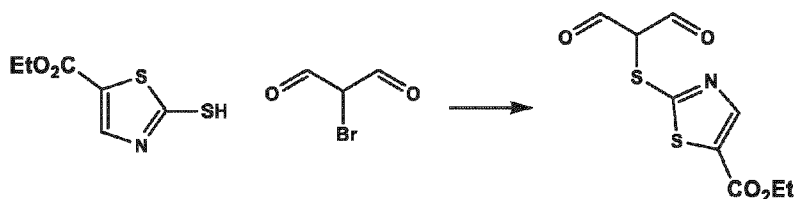
Se añadieron 4-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (4,14 g, 17,5 mmol), carbazato *terc*-butílico (3,45 g, 26,2 mmol), carbonato de cesio (11,4 g, 34,9 mmol) y tolueno (40,0 ml) a un matraz de fondo redondo. La mezcla se desgasificó con argón y después se añadieron acetato de paladio (392 mg, 1,75 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (506 mg, 1,75 mmol). El recipiente se dotó de un condensador y luego la mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 120 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto. La desprotección cuantitativa se logró mediante tratamiento con HCl durante 2,5 h a temperatura ambiente para proporcionar 4,40 g de sal de HCl seca después de la evaporación del disolvente y el secado al vacío.

Etapa 2: Preparación de 2-mercaptotiazol-5-carboxilato de etilo



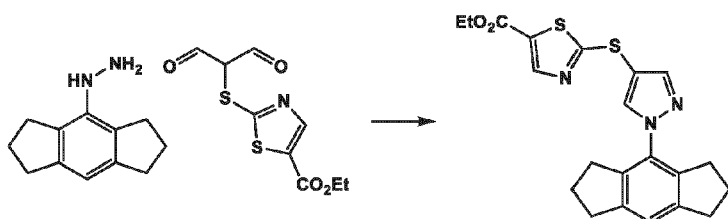
Se cargó un vial con 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (2,02 ml, 13,6 mmol), hidrógeno sulfuro de sodio (1,57 g, 27,1 mmol) y etanol (30,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. El pH se ajustó a ~3 con HCl 1 M y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se dejó durante la noche para que precipitara producto adicional que se filtró y se combinó con la primera cosecha. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)tiazol-5-carboxilato de etilo



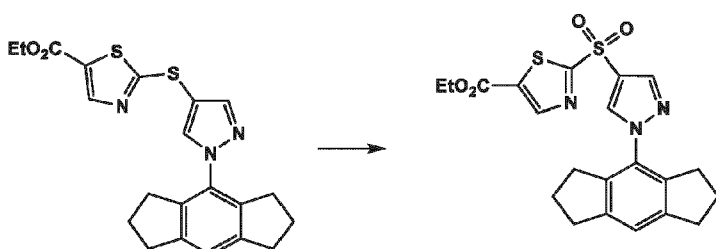
Se disolvió 2-bromomalonaldehído (797,6 mg, 5,28 mmol) en cloruro de metileno (17,0 ml). A continuación, se añadió 2-mercaptotiazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 5,28 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de trietilamina (0,736 ml, 5,28 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-5-carboxilato de etilo



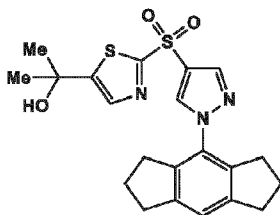
Se cargó un vial con 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)thiazol-5-carboxilato de etilo (1,37 g, 5,28 mmol), (1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina (994,8 mg, 5,28 mmol) y metanol (27,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C. Después de 20 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en sílice (0-10 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color ámbar (448,4 mg, 20,6 % de rendimiento) que finalmente solidificó para proporcionar un sólido de color naranja calabaza claro.

Etap 5: 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)thiazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto 120)

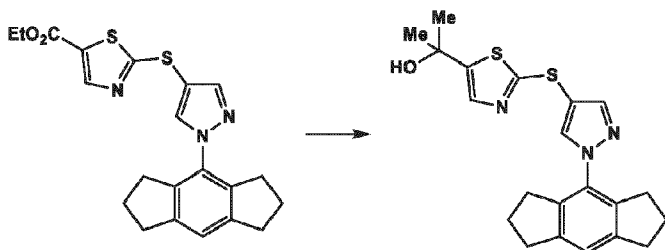


A una solución de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-5-carboxilato de etilo (28,0 mg, 0,068 mmol) en ácido acético (0,68 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (58,7 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 2: Preparación de 2-(2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)thiazol-5-il)propan-2-ol (Compuesto 104)



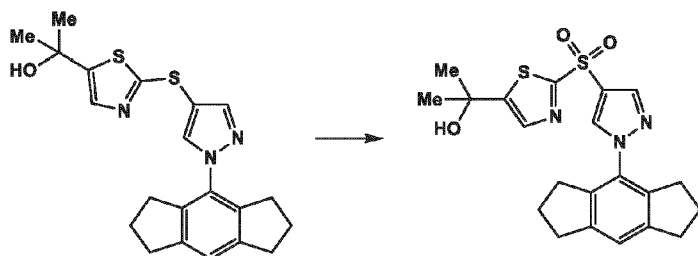
Etap 1: Preparación de 2-(2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-5-il)propan-2-ol



A una solución de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)thiazol-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,122 mmol) en tetrahydrofurano seco (2,0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (158 µl, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

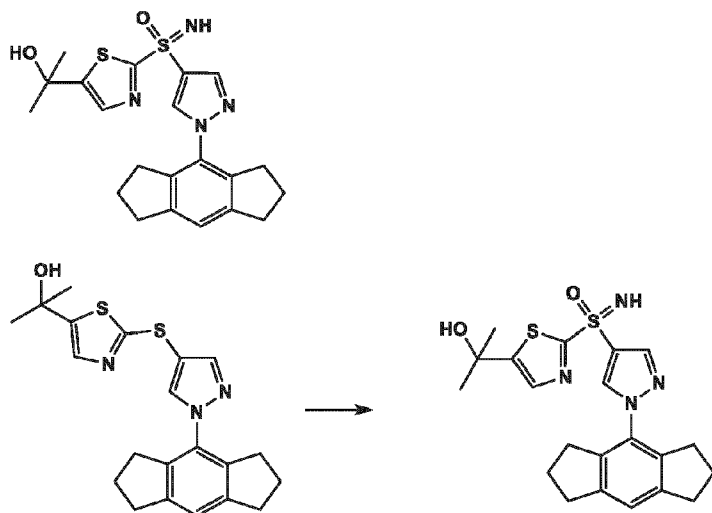
secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-sulfonil)tiazol-5-il)propan-2-ol



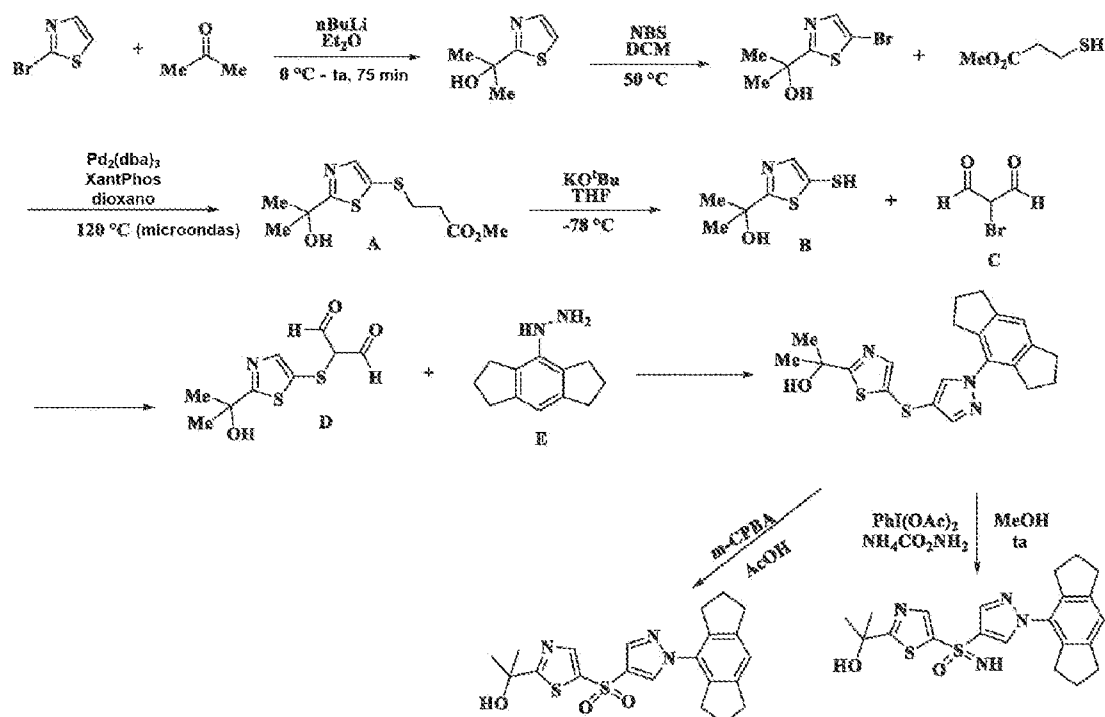
A una solución de 2-(2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-5-il)propan-2-ol (38,6 mg, 0,097 mmol) en ácido acético (0,96 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (83,9 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 3: Preparación de (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)-λ6-sulfanona (Compuesto 121)

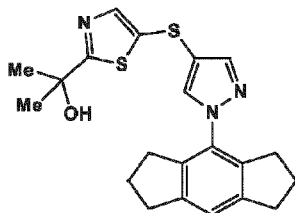


Se disolvió 2-(2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-5-il)propan-2-ol (143 mg, 0,36 mmol) en metanol (1,8 ml) y luego se trató con diacetato de fenililo (III) (PIDA) (290,6 mg) y carbamato de amonio (56,4 mg) con agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)-λ6-sulfanona.

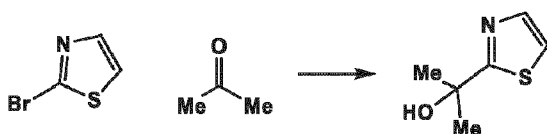
Los ejemplos 4-6 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema:



Ejemplo 4: Preparación de 2-(5-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 122)

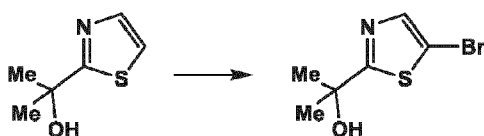


Etapla 1: Preparación de 2-(thiazol-2-il)propan-2-ol



Se añadió lentamente 2-bromotiazol (5,5 ml, 61,0 mmol) a una solución de n-butilitio (2,5 M en hexano, 36,9 ml, 81,3 mmol) en éter dietílico (61,0 ml) a -78 °C. Después de 30 min, se añadió gota a gota acetona (6,42 ml, 87,4 mmol) a -78 °C. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 % de EtOAc/hexano) para dar el producto deseado. (5,60 g, 95 % puro) en forma de un aceite naranja que solidificó hasta dar un sólido amarillo anaranjado pálido.

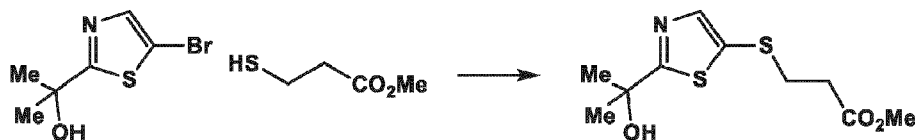
Etapla 2: Preparación de 2-(5-bromotiazol-2-il)propan-2-ol



Se añadió N-bromosuccinimida (11,2 g, 62,8 mmol) a una solución de 2-(thiazol-2-il)propan-2-ol (3,0 g, 20,9 mmol) en cloruro de metileno (42,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, monitoreando por LC-MS. Se añadió DMF

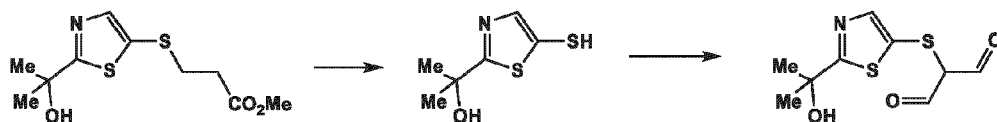
(1 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 30 min más para completar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (~6 ml) y se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 ml), solución ac. sat. de NaCl (2 ml), luego se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar material en bruto.

Etapa 3: Preparación de 3-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)tio)propanoato de metilo



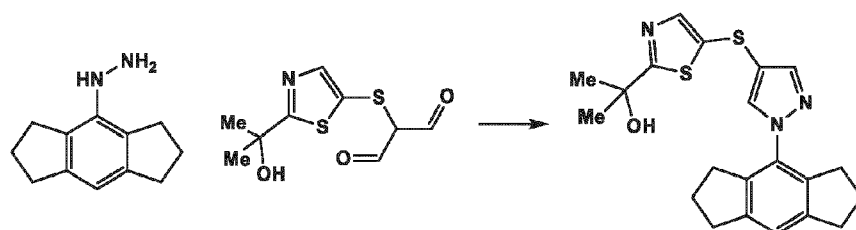
Se añadieron 2-(5-bromotiazol-2-il)propan-2-ol (2,0 g, 9,00 mmol), 3-mercaptopropionato de metilo (1,10 ml, 9,91 mmol), Pd₂dba₃ (412,3 mg, 0,45 mmol), Xantfos (469,0 mg, 0,811 mmol), DIPEA (3,14 ml, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (18,0 ml) a un vial para microondas. La mezcla se purgó con N₂, luego se agitó y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 90 min hasta que la LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con DCM. Posteriormente el filtrado se lavó con H₂O y salmuera, luego se secó con Na₂SO₄, y la capa orgánica se concentró al vacío para poder proporcionar el producto en bruto. El procedimiento se repitió en cuatro lotes más de 1,2 g de material de partida (5,40 mmol) cada uno para un total de 6,8 g. Los lotes combinados se purificaron mediante HPLC prep. para dar el producto puro en forma de un aceite de color amarillo claro. Tras el almacenamiento en el congelador durante la noche, el aceite se solidificó en forma de un sólido de color blanco pegajoso.

Etapa 4: Preparación de 2-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)tio)malonaldehído



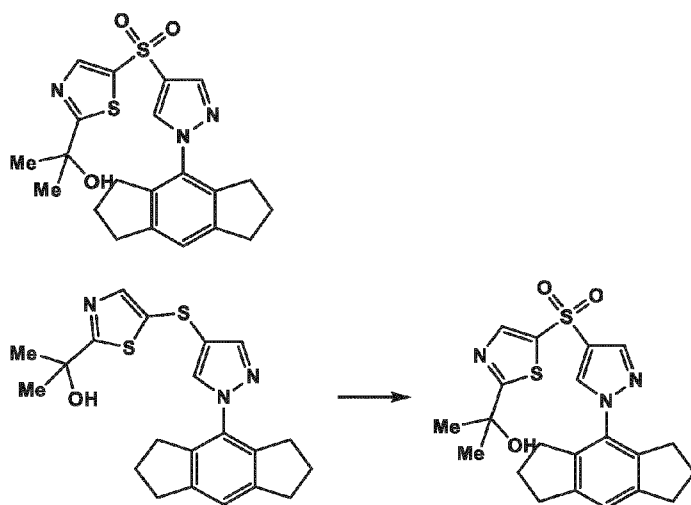
Se disolvió 3-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)tio)propanoato de metilo (100,0 mg, 0,383 mmol) en tetrahidrofurano (2,55 ml) y se enfrió hasta -78 °C, temperatura a la que se añadió *tert*-butoxido de potasio (0,37 ml, 1 M en THF, 0,37 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a -78 °C hasta su finalización. Una vez completada, la reacción se inactivó directamente con 2-bromomalonaldehído (57,8 mg, 0,383 mmol) a -78 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente. La presencia del producto de desplazamiento se confirmó mediante LC-MS. A continuación, se concentró la capa orgánica al vacío para proporcionar el producto deseado que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 5: Preparación de 2-(5-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 122)



Se cargó un matraz de fondo redondo con una mezcla de 2-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)tio)malonaldehído de metilo (470,5 mg, 1,92 mmol), (1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina (541,7 mg, 2,88 mmol) y metanol (6,6 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 min y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en sílice (0-10 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado (156 mg, 20,5 % de rendimiento) en forma de un sólido pastoso de color pardo oliva oscuro obtenido (31 mg se caracterizaron por HPLC como 12,4 mg de un polvo blanco).

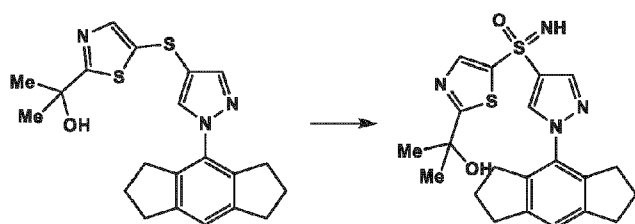
Ejemplo 5: Preparación de 2-(5-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)tiazol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 115)



- 5 A una solución de 2-(5-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)-thiazol-2-il)propan-2-ol de etilo (50,0 mg, 0,126 mmol) en ácido acético (1,25 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (144,7 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción que luego se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una
10 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 6: Preparación de (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)thiazol-5-il)(imino)-λ6-sulfanona (Compuesto 123)

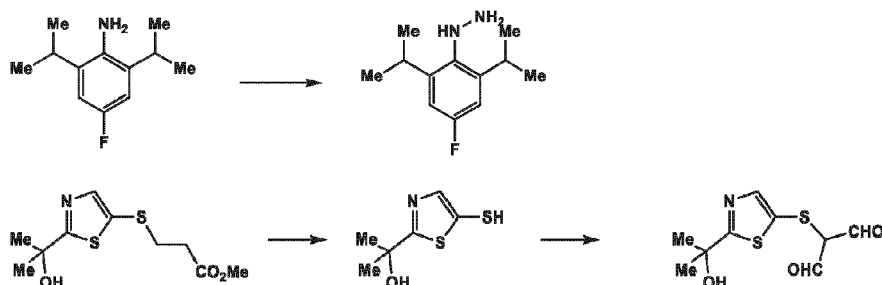
15

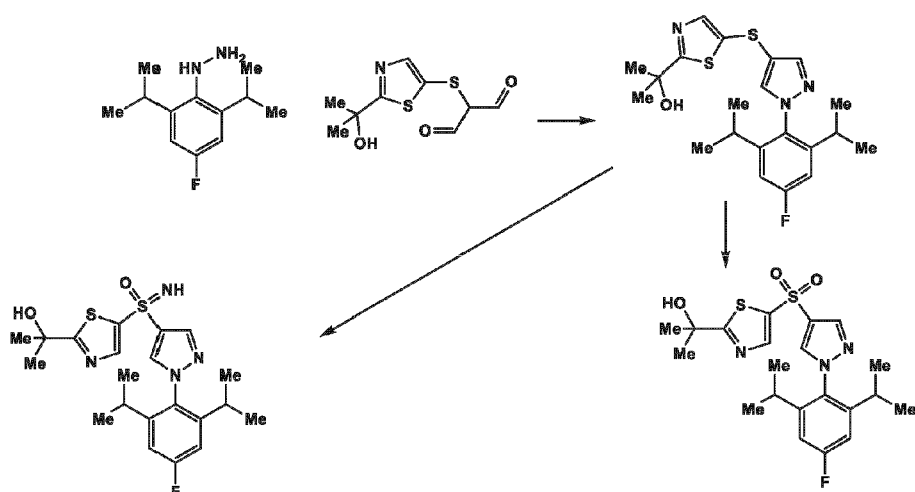


- Se añadieron 2-(5-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-2-il)propan-2-ol (70,0 mg, 0,176 mmol), fenilyododiacetato (141,8 mg, 0,44 mmol) y carbamato de amonio (27,5 mg, 0,352 mmol) a un vial de
20 reacción. Se añadió metanol (0,88 ml, 0,2 M) y posteriormente la reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Una vez completada, se evaporó el disolvente y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

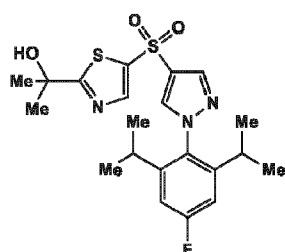
Los ejemplos 7-8 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema:

25

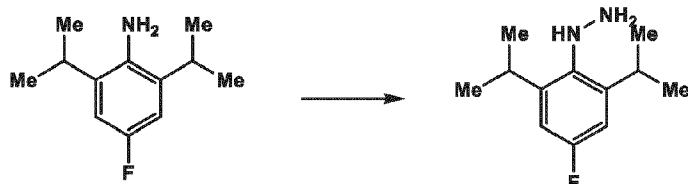




Ejemplo 7: Preparación de 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)thiazol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 124)

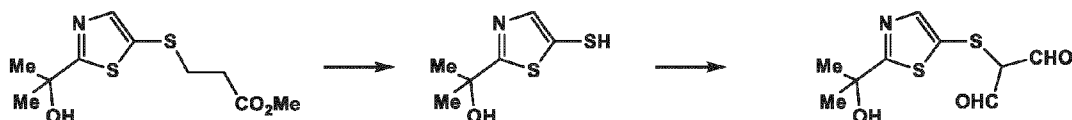


Etapas 1: Preparación de (4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)hidrazina



Se disolvió 4-fluoro-2,6-diisopropilanilina (1,01 g, 5,17 mmol) en etanol (25,6 ml) y se trató a $-5-0^{\circ}\text{C}$ con nitrito de *t*-butilo (90 %, 2,70 ml) y HBF_4 (3,28 ml) durante 4 h. La solución fría de la sal de diazonio así formada se añadió gota a gota a una solución de SnCl_2 en HCl 12 M (10 ml) con agitación a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 90 min, momento en el que el análisis mostró la desaparición de la sal de diazonio. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)hidrazina (0,926 g) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

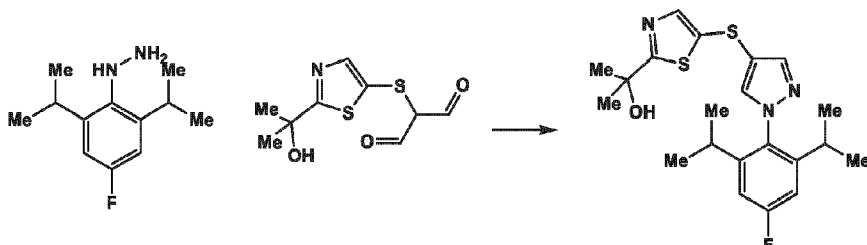
Etapas 2: Preparación de 2-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)thiazol-5-il)tio)malonaldehído



Se disolvió 3-((2-(2-acetoxipropan-2-il)thiazol-5-il)tio)propanoato de metilo (2,35 g, 9,00 mmol) en tetrahidrofurano (60,0 ml) y la solución resultante se agitó a -78°C . Se añadió *tert*-butoxido de potasio (22,5 ml, 1 M en THF, 22,5 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó vigorosamente a -78°C hasta su finalización. Una vez completada, la reacción se inactivó directamente con 2-bromomalonaldehído a -78°C y se calentó a temperatura ambiente. La presencia del producto alquilado se confirmó mediante LC-MS. A continuación, se concentró la capa orgánica al vacío para proporcionar el producto en bruto deseado. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-((2-(2-

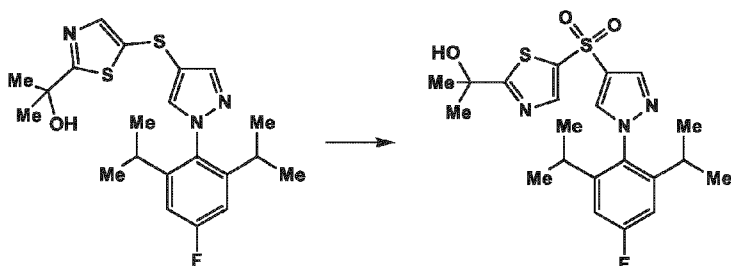
hidroxipropan-2-il)tiazol-5-il)tio)malonaldehído puro (489 mg, rendimiento del 22,1 %) en forma de un polvo blanco esponjoso.

Etap 3: Preparación de 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-2-il)propan-2-ol



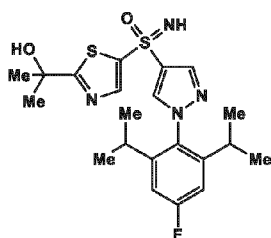
Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-(2-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-5-il)tio)-malonaldehído de metilo (61,2 mg, 0,25 mmol), (4-fluoro-2,6- diisopropilfenil)hidrazina (944,5 mg en bruto, 4,49 mmol) y metanol (1,25 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 20 min, momento en el que la mezcla se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (0-15 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-2-il)propan-2-ol puro (87,1 mg, rendimiento del 78,3 %).

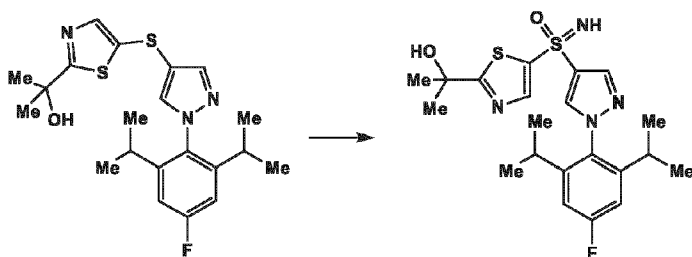
Etap 4: Preparación de 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-2-il)propan-2-ol (Compuesto 124)



A una solución de 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-2-il)propan-2-ol de etilo (43,6 mg, 0,104 mmol) en ácido acético (1,00 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (119,42 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-2-il)propan-2-ol (2,6 mg, rendimiento del 5,5 %).

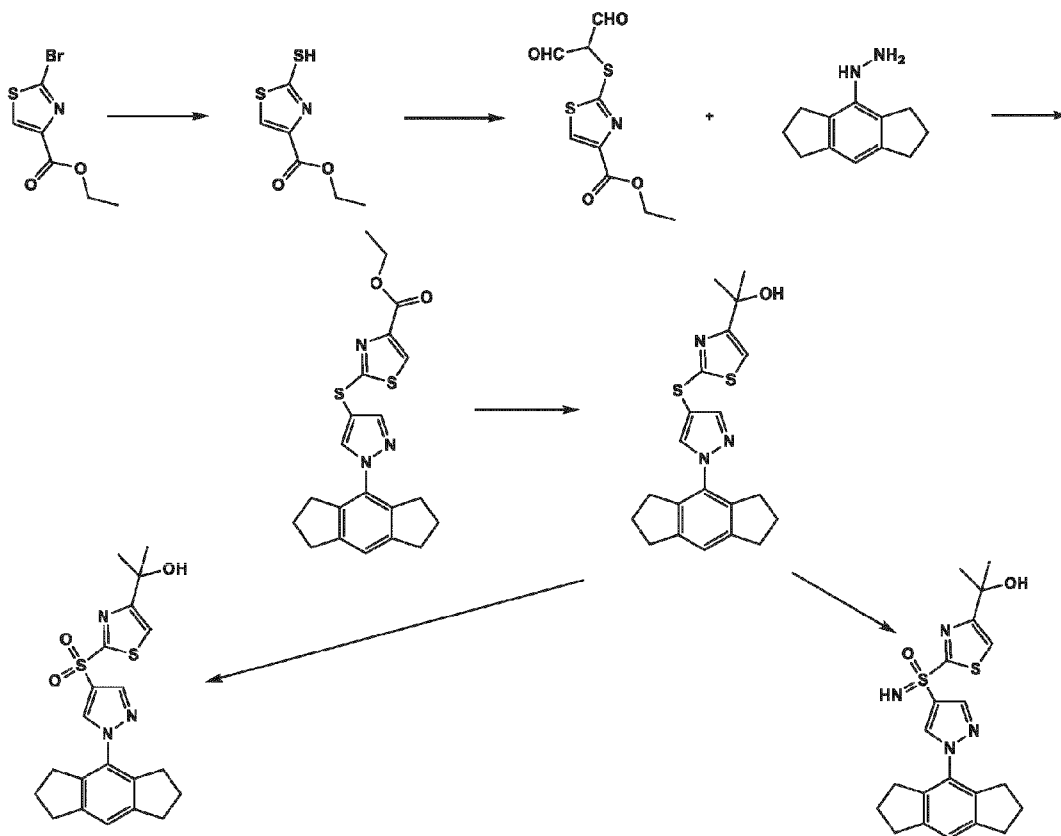
Ejemplo 8: Preparación de (1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)(2-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-5-il)(imino)-16-sulfanona (Compuesto 125)



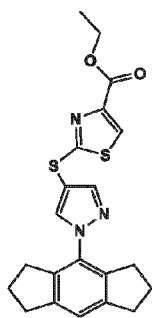


Se añadieron 2-(5-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-2-il)propan-2-ol (43,6 mg, 0,104 mmol), fenilyododiacetato (83,6 mg, 0,260 mmol) y carbamato de amonio (16,2 mg, 0,208 mmol) a un vial de reacción. Se añadió metanol (0,52 ml, 0,2 M) y posteriormente la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, la solución del producto se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto deseado que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)(2-(2-hidroxipropan-2-il)thiazol-5-il)(imino)-λ6-sulfanona (38,5 mg, rendimiento del 82,3 %).

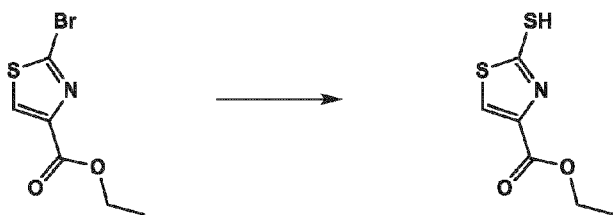
Los ejemplos 9-12 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema:



Ejemplo 9: Preparación de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)thiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 126)

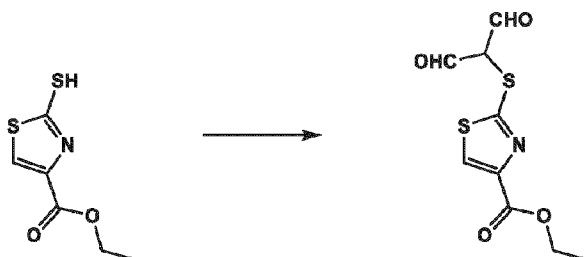


Etapa 1: Preparación de 2-mercaptotiazol-4-carboxilato de etilo



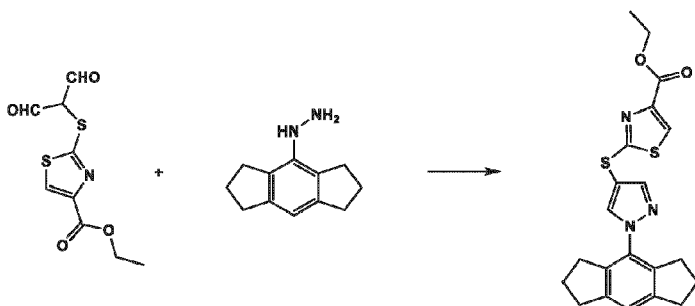
Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 1/Etapa 2 descritos anteriormente para la preparación de 2-mercaptotiazol-5-carboxilato de etilo, se hizo reaccionar 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (3,41 g) con hidrato de hidrosulfuro de sodio (2,65 g) en etanol (31 ml) para producir 2-mercaptotiazol-4-carboxilato de etilo (1,97 g).

Etapa 2: Preparación de 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)thiazol-4-carboxilato de etilo

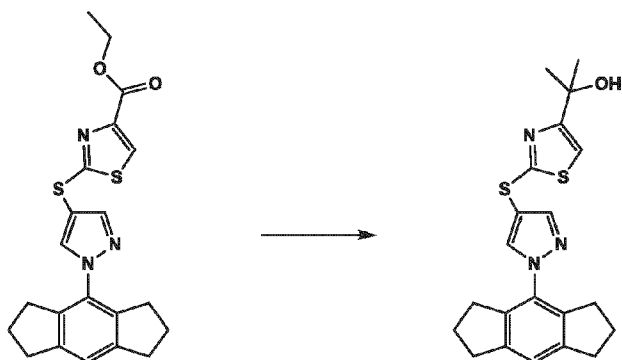


Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 1/Etapa 3 descritos anteriormente para la preparación de 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)thiazol-5-carboxilato de etilo, se hizo reaccionar 2-mercaptotiazol-4-carboxilato de etilo (755,3 mg) con 2-bromomalonaldehído (602 mg) en diclorometano (13,3 ml) para producir 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)thiazol-4-carboxilato de etilo (1,03 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

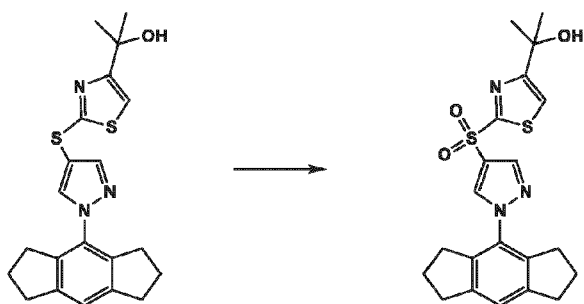
Etapa 3: Preparación de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-tio)thiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 126)



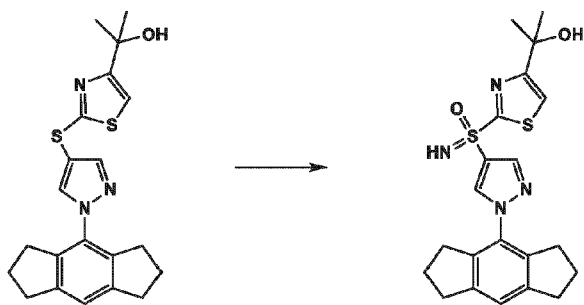
Utilizando procedimientos similares al Ejemplo 7 7/Etapa 3 descritos anteriormente, se hizo reaccionar (1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina (625,6 mg, -80 % de pureza) con 2-((1,3-dioxopropan-2-il)tio)thiazol-4-carboxilato de etilo (1,03 g) en metanol (13,3 ml) para proporcionar 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-tio)thiazol-4-carboxilato de etilo (265,7 mg del producto combinado de 2 reacciones) después de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano). Se volvió a purificar una pequeña alícuota del producto mediante HPLC preparativa para proporcionar material para pruebas biológicas (25,3 mg).

Ejemplo 10: Preparación de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto 119)

Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 2/Etapa 1 descritos anteriormente, el 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-carboxilato de etilo (147 mg/87,9 mg) se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio (770 μ l/510 μ l, 2,5 M en éter) en THF (6 ml/3,6 ml) en dos lotes que se combinaron y purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (150 mg) tras cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano). Una alícuota del producto purificado se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar la muestra para pruebas biológicas (7,9 mg).

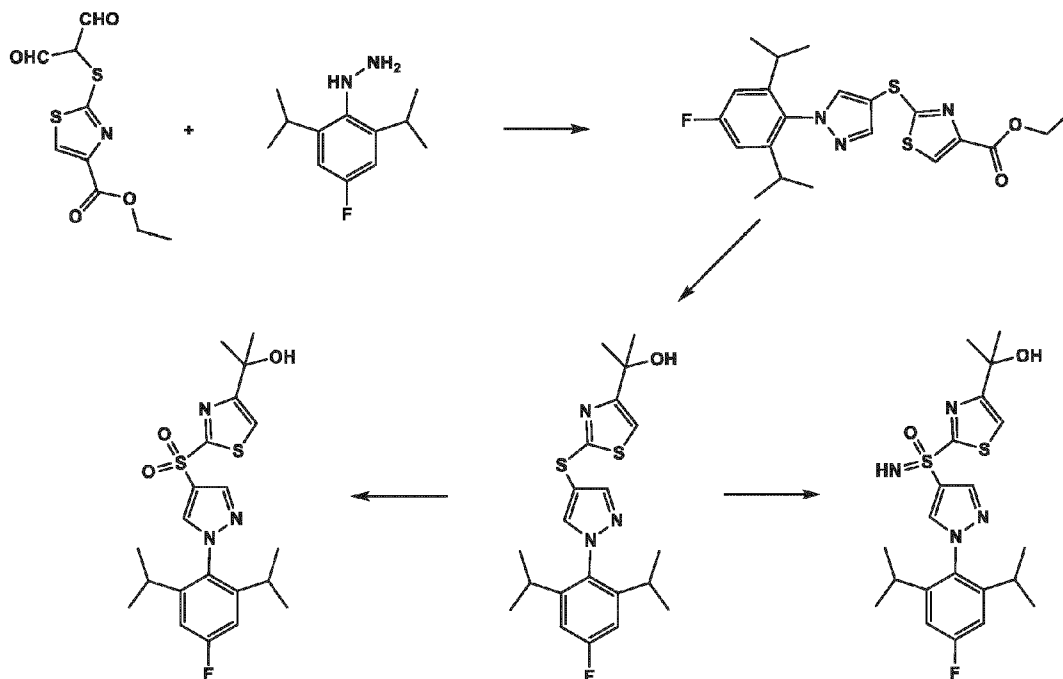
Ejemplo 11: Preparación de 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto 128)

Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 7/Etapa 4, se oxidó 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (45 mg) con ácido meta-cloroperoxibenzoico (137,9 mg, 75%) en ácido acético (1,1 ml) para obtener 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-4-il)propan-2-ol (28,9 mg, 59 % de rendimiento) tras la purificación mediante HPLC preparativa.

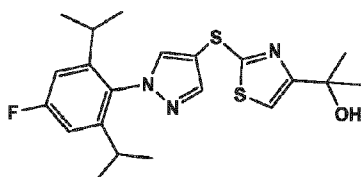
Ejemplo 12: Preparación de (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)- λ 6-sulfanona (Compuesto 127)

Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 8, se hizo reaccionar 2-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (93 mg) con PIDA (192,5 mg) y carbamato de amonio (37,6 mg) en metanol (1,2 ml) para obtener (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)- λ 6-sulfanona (51,2 mg) tras la purificación mediante HPLC preparativa.

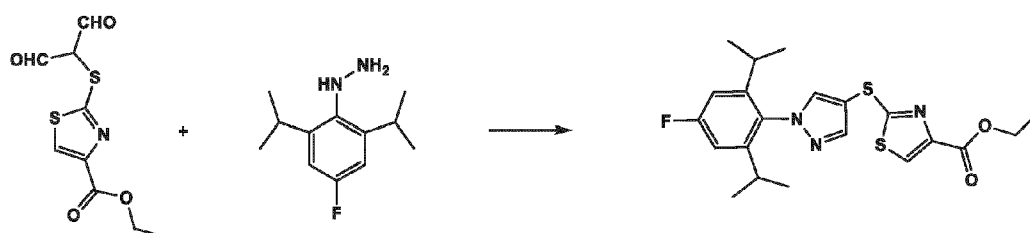
Los ejemplos 13-15 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema:



- 5 **Ejemplo 13: Preparación de 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto 129)**

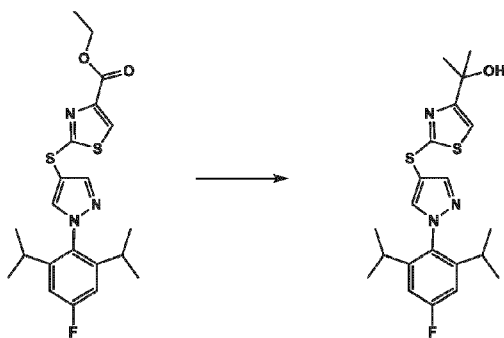


- 10 **Etap 1: Preparación de 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)-tiazol-4-carboxilato de etilo**



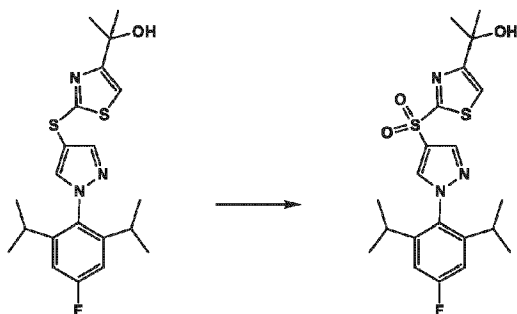
- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1/Etapa 4 descritos anteriormente, se hizo reaccionar 4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)hidracina (925 mg) con 2-((1, 3-dioxopropan-2-il)tio)tiazol-4-carboxilato (descrito anteriormente) en etanol (20 ml) para obtener 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-carboxilato de etilo (782,8 mg) tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano).

- 20 **Etap 2: Preparación de 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto 129)**



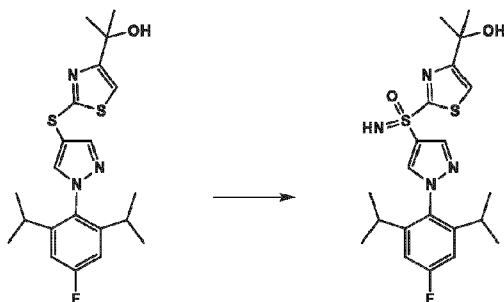
Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 2/Etapa 1 descritos anteriormente, se hizo reaccionar 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-carboxilato de etilo (782,8 mg) con bromuro de metilmagnesio (2,5 M en éter, 7,8 ml) en THF (30 ml) para obtener 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (478,8 mg) en bruto que se utilizó en el siguiente procedimiento sin purificación adicional. Se purificó una pequeña muestra mediante HPLC (4,3 mg) para evaluación biológica.

Ejemplo 14: Preparación de 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto 130)



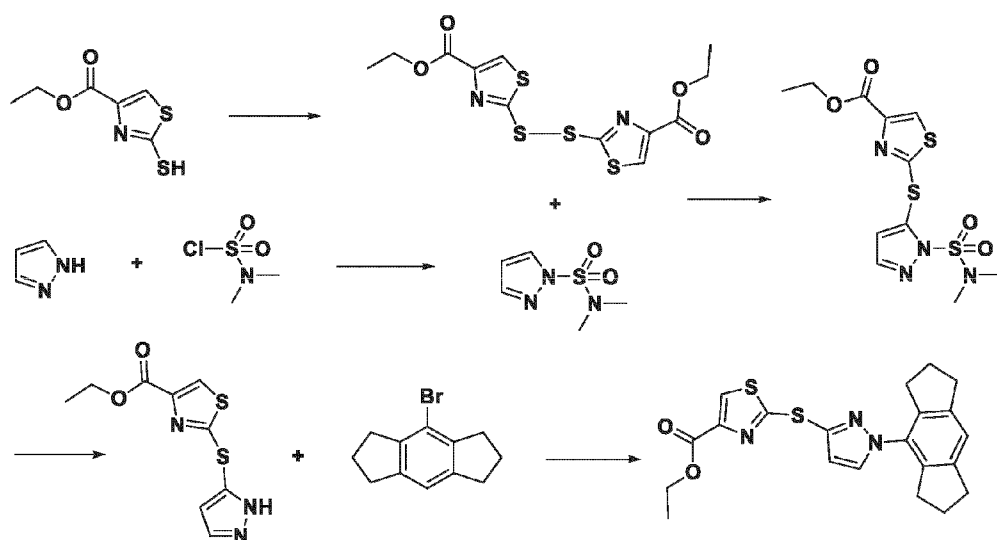
Utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 7/Etapa 4 descritos anteriormente, se oxidó el 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (224 mg) con ácido metacloroperoxibenzoico (619,3 mg, 75 %) en ácido acético (5,34 ml) para obtener 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)tiazol-4-il)propan-2-ol (40 mg) tras la purificación mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 15: Preparación de (1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)-16-sulfanona (Compuesto 131)

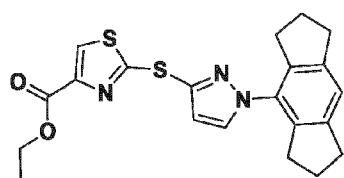


Utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 8, 2-((1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)tio)tiazol-4-il)propan-2-ol (424 mg) se hizo reaccionar con PIDA (816,6 mg) y carbamato de amonio (245,7 mg) en metanol (5,34 ml) para obtener (1-(4-fluoro-2,6-diisopropilfenil)-1H-pirazol-4-il)(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-2-il)(imino)-16-sulfanona (38,5 mg) tras la purificación mediante HPLC preparativa.

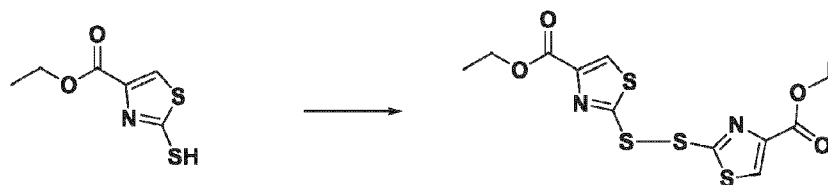
El Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Ejemplo 16: Preparación de 2-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-iltio)tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 132)

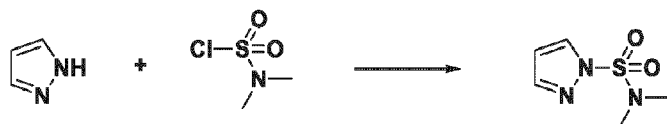


Etapas 1: 2-[[4-(Etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]disulfanil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



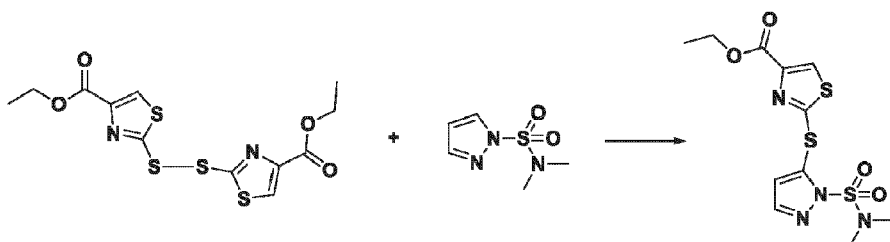
A una solución de 2-mercaptotiazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 5,28 mmol) en EtOH (15 ml), se añadió t-BuNO₂ (3,14 ml, 26,4 mmol) a 0 °C en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se formaron precipitados de color amarillo pálido. Se filtró la mezcla de reacción. El residuo se lavó con etanol y se secó a alto vacío para dar el producto deseado 2-[[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]disulfanil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo (900 mg, 91%).

Etapas 2: N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida



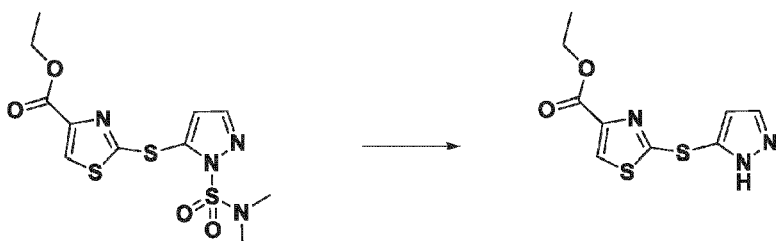
A una solución de pirazol (500 mg, 7,34 mmol) en THF anhidro, se añadió NaH (382 mg, 9,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C en un baño de agua con hielo. Después de 15 minutos, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sumergió nuevamente en un baño de agua con hielo y se añadió una solución de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (0,95 ml, 8,81 mmol) en THF anhidro (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (35 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a (0-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (770 mg, 60 %) en forma de un líquido amarillo pálido.

Etapas 3: 2-[[1-(Dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-5-il]sulfanil]-1,3tiazol-4-carboxilato de etilo



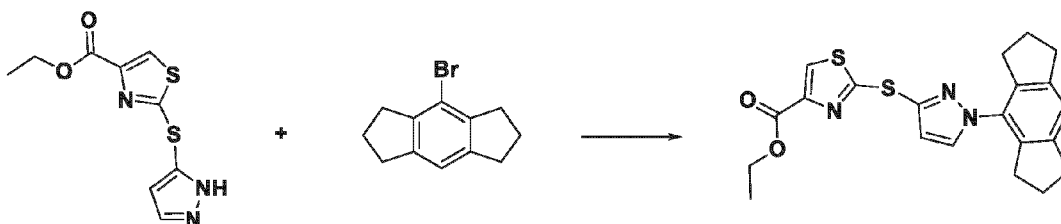
Se enfrió una solución de N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (465 mg, 2,65 mmol) en THF anhidro (15 ml) a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,06 ml, 2,5 M en hexanos) (solución A). Se preparó una solución de 2-[[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]disulfanil]-1,3-tiazol-4-carboxilato (1 g, 2,65 mmol) en THF (10 ml) calentando a 60 °C durante 5 min (solución B). Esta solución B de disulfuro se añadió inmediatamente a la solución A de una vez a -78 °C con agitación eficaz, se eliminó el baño de hielo seco/acetona y después de 20 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). Se añadió HCl 1 M (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 4: 2-(1H-Pirazol-5-ilsulfanil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



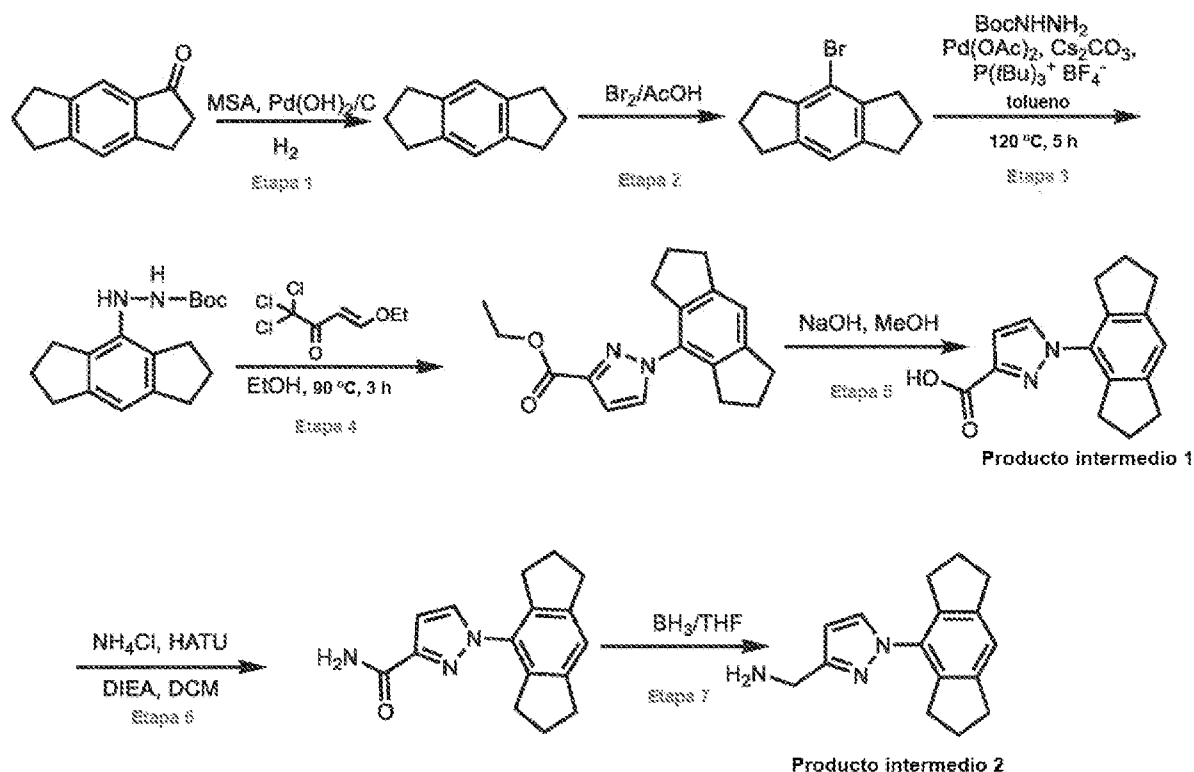
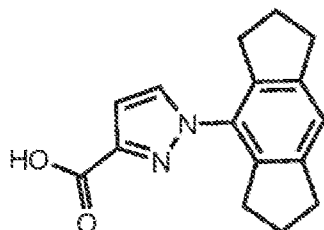
El material en bruto de la etapa 3 se agitó en una solución de 30 % de TFA/DCM (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado 2-(1H-pirazol-5-ilsulfanil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 22 % en dos etapas).

Etapa 5: Preparación de 2-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-iltio)tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 132)



A una solución de 2-(1H-pirazol-5-ilsulfanil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,47 mmol) en dioxano (3 ml), se añadieron 4-bromoindaceno (133 mg, 0,56 mmol), $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (43 mg, 0,047 mmol), Xantfos (54 mg, 0,094 mmol) y K_2CO_3 (194 mg, 1,41 mmol). La mezcla resultante se tapó bajo nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 2-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-iltio)tiazol-4-carboxilato de etilo (1,7 mg, 0,9 %).

Productos finales en donde $X = \text{CR}^3\text{NHR}^4$

**Producto intermedio 1**

5 Ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

Etapas 1: 1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indaceno

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso una solución de 3,5,6,7-tetrahidro-s-indacen-1(2H)-ona (37,2 g, 216 mmol) en MeOH (300 ml), y a esto se le añadió MSA (42 g, 0,44 mol), Pd(OH)₂/C (20 % en peso, 8 g) en atmósfera de nitrógeno. La solución se degasificó y se rellenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a TA. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto dio como resultado 27,1 g (79 %) de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (s, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 8H), 2,10-1,90 (m, 4H).

Etapas 2: 4-Bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, se dispuso 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (5 g, 31,59 mmol) en DCM (50 ml) y AcOH (30 ml). A esto, se añadió el Br₂ (5,3 g, 33,17 mmol) gota a gota por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 48 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo. Esto dio como resultado 5,1 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un líquido blanquecino.

Etapas 3: 2-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indacen-4-il)hidrazinacarboxilato *terc*-butílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso 4-bromo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno (7,5 mg, 31,63 mmol) en tolueno (100 ml). A esto, se añadió hidrazinacarboxilato *terc*-butilico (6,3 g, 47,44 mmol), $P(tBu)_3^+ BF_4^-$ (0,9 g, 3,16 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,7 g, 3,16 mmol), Cs_2CO_3 (20,7 g, 63,25 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 2,2 g (24,1 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: 289,2 (M+1).

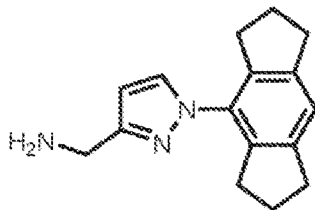
Etapas 4: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se dispuso una solución de 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno-4-il)hidrazinacarboxilato *terc*-butilico (11 g, 38,14 mmol) en EtOH (200 ml), y a esto, se añadió (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxibut-3-en-2-ona (10,8 g, 49,59 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a TA. La solución resultante se concentró. El producto en bruto se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado 4 g (35,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: 297,2 (M+1).

Etapas 5: Ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se dispuso una solución de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 13,51 mmol) en MeOH (50 ml), y a esto se añadió NaOH (2 N) (1,08 g, 27,03 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. Se eliminó el disolvente MeOH y se ajustó el valor de pH de la solución a 3 con HCl (1 M), se extrajo el sólido y se recogió mediante filtración, y se secó mediante secado por infrarrojos. Esto dio como resultado 3,2 g (88,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 269,1 (M+1).

Producto intermedio 2



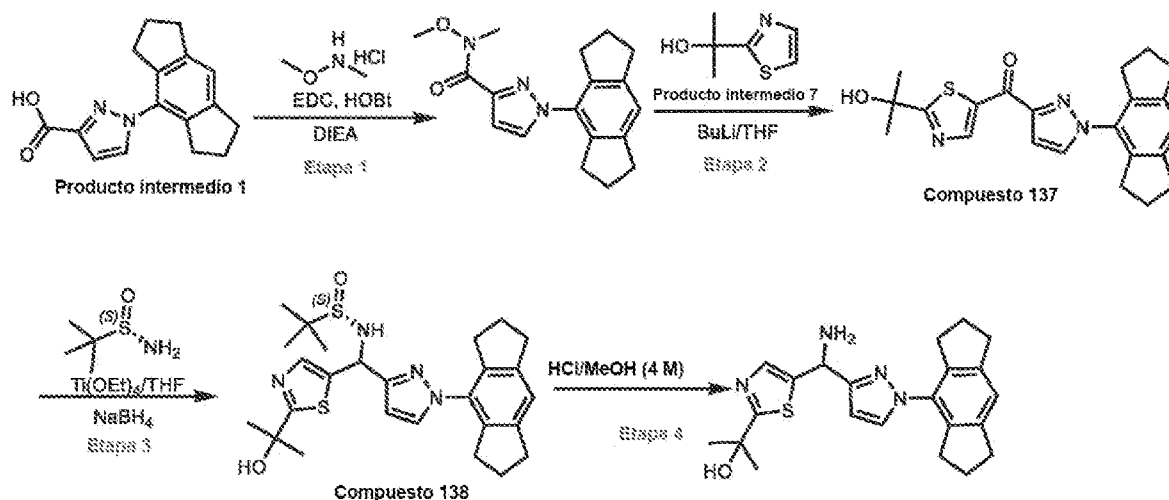
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanamina

Etapas 6: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

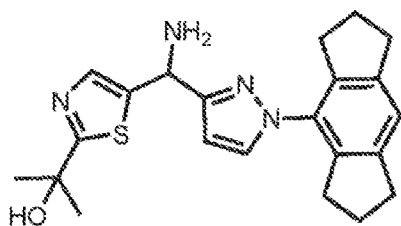
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se dispuso ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (800 mg, 2,98 mmol), DCM (15 ml), HATU (1,7 g, 4,47 mmol), DIEA (1,2 g, 8,95 mmol), NH_4Cl (797 mg, 14,91 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a TA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge prep. OBD C18, 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3) y ACN (10 % de fase B hasta el 75 % en 7 min); detector, UV 254/210 nm. Esto dio como resultado 400 mg (50,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 268,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,10-1,90 (m, 4H).

Etapas 7: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se dispuso una solución de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indaceno-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (400 mg, 1,50 mmol) en THF (5 ml), $BH_3 \cdot THF$ (1 N) (10 ml, 10,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 65 °C. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge prep. OBD C18, 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (20 mmol/l de NH_4HCO_3) y ACN (10 % de fase B hasta el 59 % en 7 min); detector, UV 254/210 nm. Esto dio como resultado 100 mg (25,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 254,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,82 (s a, 2H).



Producto intermedio 3 (Compuesto 135)



5 2-(5-(Amino(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)metil)tiazol-2-il)propan-2-ol

Etapas 1: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso una solución de ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (3,20 g, 11,93 mmol) en DMF (40 ml), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,74 g, 17,89 mmol), EDCI (3,43 g, 17,89 mmol), HOBT (2,42 g, 17,89 mmol), TEA (4,83 g, 47,71 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 30 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 × 40 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3 × 30 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 2,8 g (75,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: 312,2 (M+1).

Etapas 2: (1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metanona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso una solución de 2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (300 mg, 2,10 mmol) en THF (5 ml), n-BuLi (1,26 ml, 2,5 M en THF, 3,14 mmol) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (652 mg, 2,10 mmol) en THF (2 ml) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de solución de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 × 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 2 × 10 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HP ultrarrápida con MeCN/agua. Esto dio como resultado 250 mg (30,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: 394,2 (M+1).

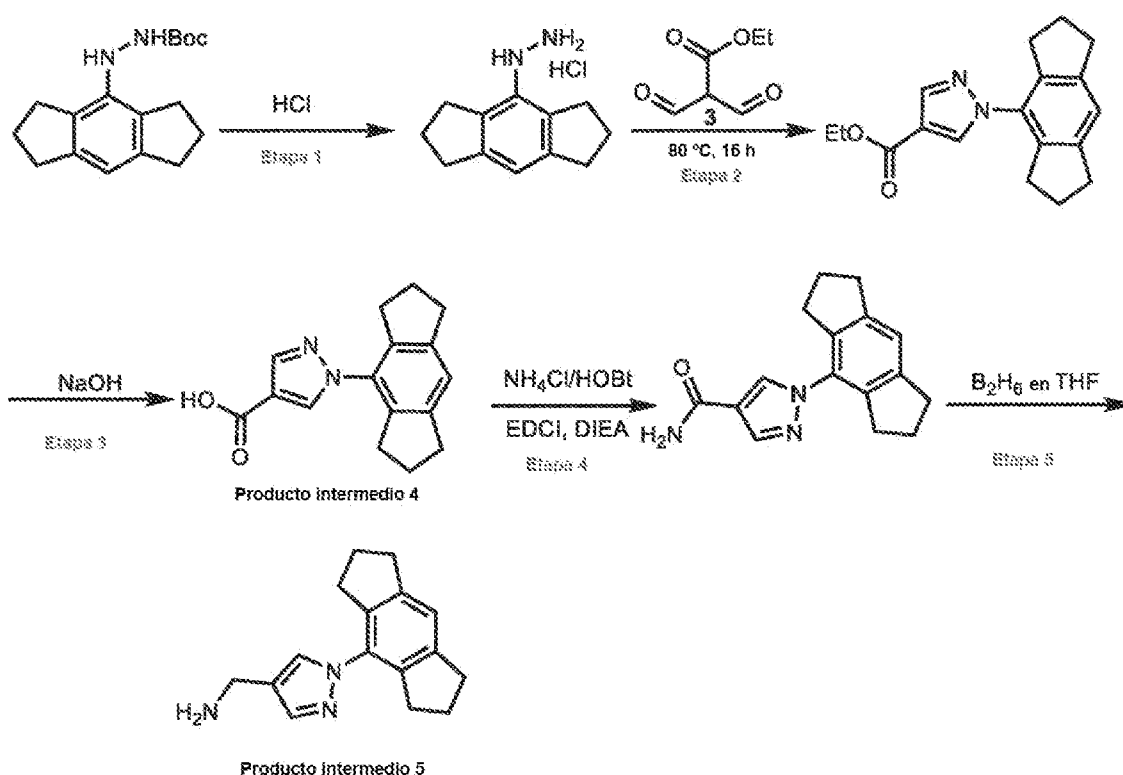
30 Etapas 3: (2S)-N-((1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metanona (100 mg, 0,25 mmol) en THF (10 ml), a esto se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (154 mg, 1,27 mmol), a continuación, se añadió Ti(OEt)₄ (289 mg, 1,27 mmol) gota a gota por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 85 °C. Después, se

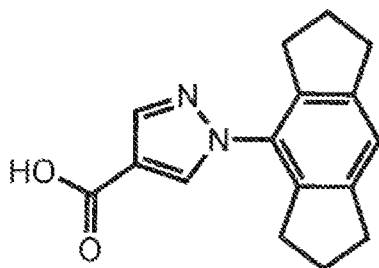
añadió NaBH₄ (96 mg, 2,54 mmol) en porciones por debajo de 5 °C y se añadieron 5 ml de MeOH. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 2 × 10 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HP ultrarrápida con MeCN/agua. Esto dio como resultado 32 mg (25,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: 399,2 (M+1).

Etapas 4: 2-(5-(Amino(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)metil)tiazol-2-il)propan-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se dispuso una solución de (28S)-N-((1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (25 mg, 0,050 mmol) en DCM (2 ml), a esto se le añadió se añadió HCl (0,1 ml, 1 M en dioxano) por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep con las siguientes condiciones: Columna, columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 um, n; fase móvil, Agua (0,05 % de TFA) y ACN (30 % de fase B hasta el 60 % en 7 min); detector, UV 254/210 nm. Esto dio como resultado 18,1 mg (91,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido. MS-ESI: 395,2 (M+1).



Producto intermedio 4



Ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapas 1: Clorhidrato de (1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)hidrazina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se dispuso 2-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina-1-carboxilato terciobutílico (5 g, 17,34 mmol), HCl/dioxano (4 N) (40 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró. Esto dio como resultado 4,5 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: 189,1 (M+1).

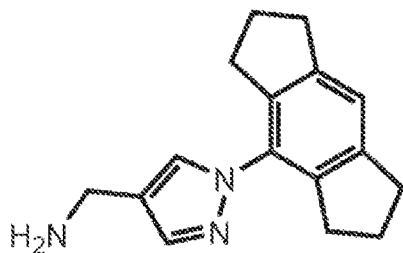
Etapas 2: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se dispuso cloruro de hidrógeno (1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)hidrazina (1,5 g, 7,97 mmol) en etanol (20 ml), a esto se le añadió 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (1,1 g, 7,97 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 1,4 g (59,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 297,2 (M+1).

Etapas 3: Ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se dispuso 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,7 g, 5,74 mmol) en MeOH (10 ml), y se añadió NaOH (2,3 g, 57,36 mmol) en agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. El pH de la solución se ajustó a 2 con HCl (6 N). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 1,3 g (84,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 269,1 (M+1).

Producto intermedio 5



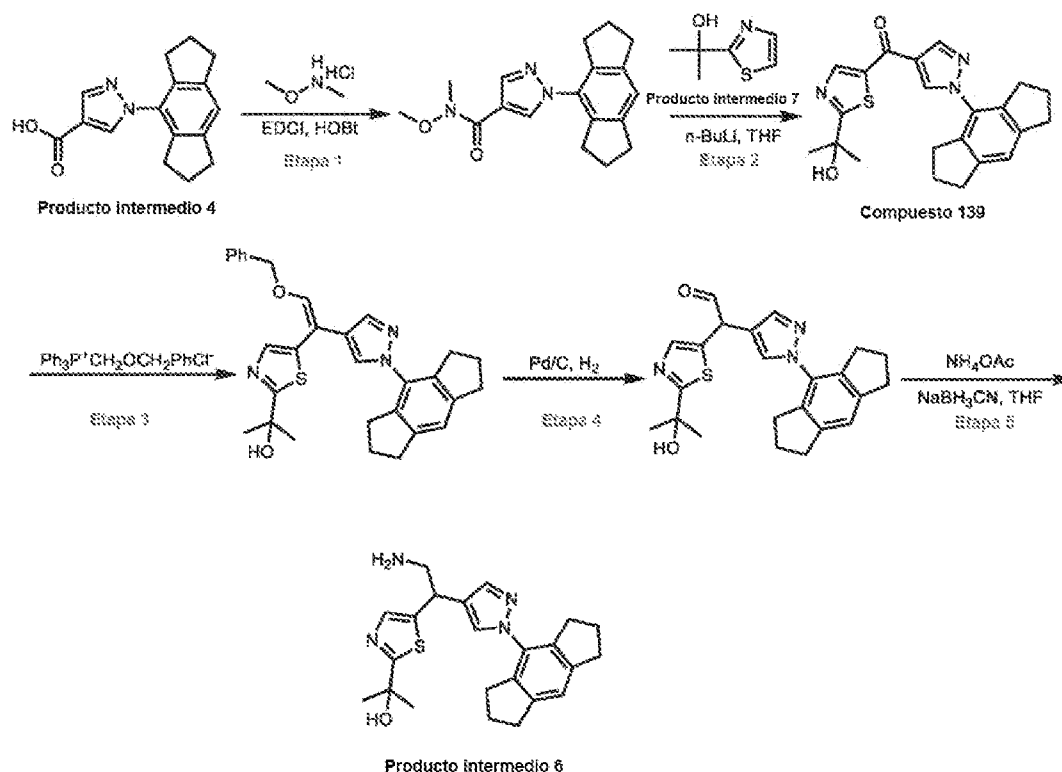
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanamina

Etapas 4: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

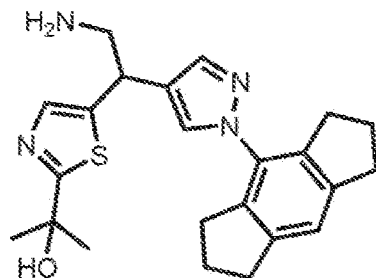
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se dispuso ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 1,49 mmol), NH₄Cl (159,5 mg, 2,98 mmol), DMF (50 ml), HOBT (302,2 mg, 2,24 mmol), EDCI (428,7 mg, 2,24 mmol), TEA (754,3 mg, 7,45 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 °C en un baño de aceite. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 × 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80). Esto dio como resultado 350 mg (87,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. MS-ESI: 268,1 (M+1).

Etapas 5: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanamina

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se dispuso 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (300 mg, 1,12 mmol) en THF (15 ml), a esto se añadió BH₃-THF(1 N) (5 ml, 5 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante adición de 5 ml de MeOH. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75). Esto dio como resultado 200 mg (70,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. MS-ESI: 254,2 (M+1).



Producto intermedio 6 (Compuesto 136)



2-(5-(2-Amino-1-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)etil)tiazol-2-il)propan-2-ol

Etapa 1: 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se dispuso ácido 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,3 g, 4,85 mmol) en DMF (25 ml), cloruro de hidrógeno de N,O-dimetilhidroxilamina (0,4 g, 7,27 mmol), HOBT (1,0 g, 7,27 mmol), EDC (1,1 g, 7,27 mmol, 1,5 eq), TEA (2,5 g, 24,23 mmol, 5 eq.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 35 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/petróleo (1/1). Esto dio como resultado 580 mg (38,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 312,2 (M+1).

Etapa 2: (1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metanona

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, se dispuso 2-(tiazol-2-il)propan-2-ol (460 mg, 3,2 mmol), THF (30 ml), a esto se le añadió n-BuLi/THF (2,5 N) (2 ml, 5 mmol) gota a gota a -78 °C, la solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. A esto, le siguió la adición de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 1,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 25 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep

con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 μ m; fase móvil A: Agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: del 40 % de B al 60 % de B en 9 min; 254/210 nm; Tr: 8,65 min. Esto dio como resultado 90 mg (14,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 394,2 (M+1).

Etapa 3: (Z)-2-(5-(2-(benciloxi)-1-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)tiazol-2-il)propan-2-ol

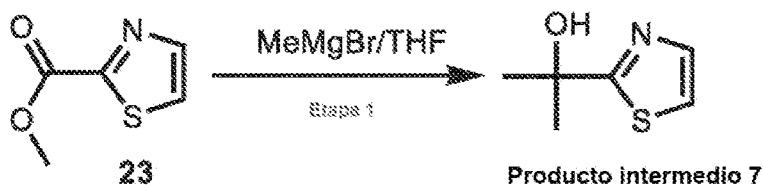
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se dispuso cloruro de ((benciloxi)metil)trifenilfosfonio (512 mg, 1,23 mmol) en THF (25 ml), luego se añadió LiHMDS (1 N) (2,34 ml, 2,34 mmol) gota a gota por debajo de -5 °C, seguido de la adición de (1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metanona (400 mg, 1,02 mmol) en THF (5 ml) gota a gota por debajo de -5 °C. La solución resultante se agitó durante 24 h a 0~5 °C. A continuación, se inactivó la reacción mediante la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 $\times$ 30 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con (MeOH/DCM = 1/10). Esto dio como resultado 270 mg (53,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS-ESI: 498,2 (M+1).

Etapa 4: 2-(1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)acetaldehído

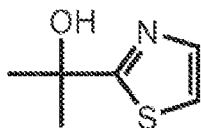
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se dispuso (Z)-2-(5-(2-(benciloxi)-1-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)vinil)tiazol-2-il)propan-2-ol (500 mg, 1,01 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió Pd/C (10 % en peso húmedo) (50 mg). En el matraz, se hizo el vacío y se llenó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a TA. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (EA/PE = 1/1). Esto dio como resultado 100 mg (24,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: 408,2 (M+1).

Etapa 5: 2-(5-(2-Amino-1-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidros-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)etil)tiazol-2-il)propan-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se dispuso 2-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)acetaldehído (100 mg, 0,25 mmol), MeOH (10 ml), se añadió NH₄OAc (100 mg, 1,25 mmol), luego NaCNBH₃ (46 mg, 0,75 mmol) en porciones por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 $\times$ 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 μ m; fase móvil A: Agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: del 17 % de B al 40 % de B en 8 min; 254/210 nm; Tr: 7,65 min. Esto dio como resultado 20 mg (20,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 409,2 (M+1).



Producto intermedio 7



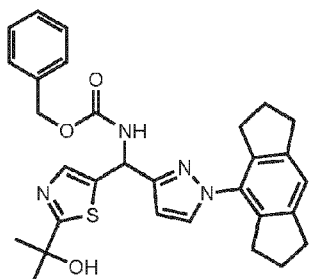
2-(Tiazol-2-il)propan-2-ol

Etapa 1: 2-(Tiazol-2-il)propan-2-ol

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso MeMgBr/THF (262 ml, 2,27 mol). A continuación, se añadió metiltiazol-2-carboxilato (50 g, 0,39 mmol) en THF (500 ml) gota a gota con agitación por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 30 ml de NH₄Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 $\times$ 1 l de

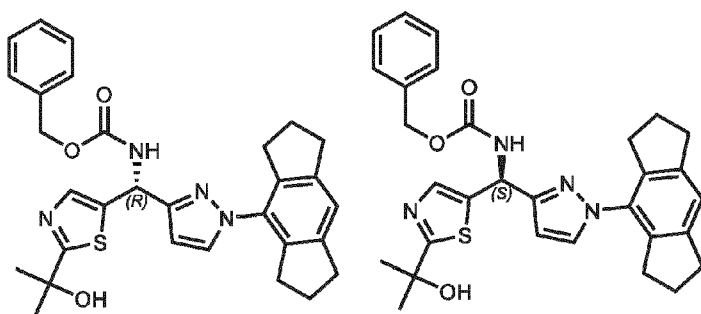
acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por fase normal con acetato de etilo/petróleo (1/1). Esto dio como resultado 38 g (67,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: 144,0 ($\text{M}+1$).

5 **Ejemplo 17 (Compuesto 102)**



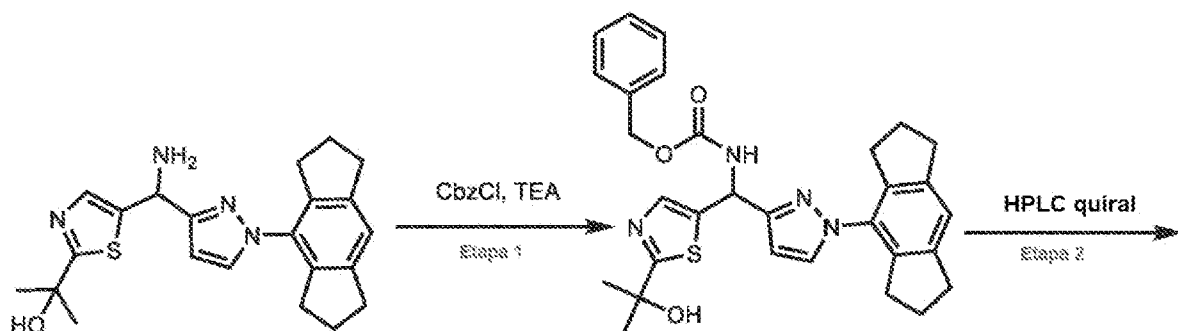
10 (1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metilcarbamato de bencilo (Esquema IV)

Ejemplos 18 (Compuesto 117) y 19 (Compuesto 116)



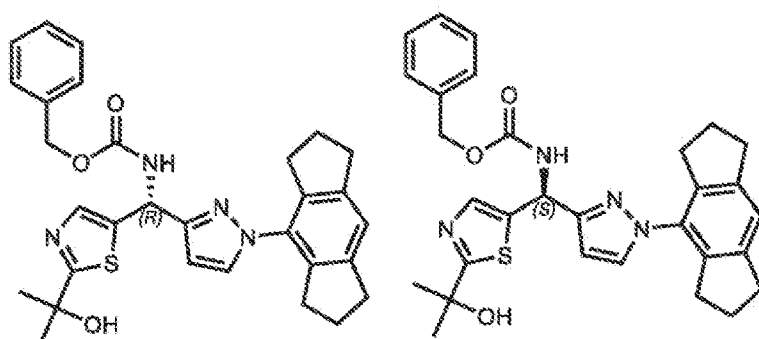
15 **Ejemplos 18 y 19 (estereoquímica asignada provisionalmente)**

(R)- y (S)-(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan- 2-il)tiazol-5-il)metilcarbamato



Producto intermedio 4

Ejemplo 17



Ejemplos 18 y 19 (estereoquímica asignada provisionalmente)

Etapa 1: ((1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)metil)carbamato de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se dispuso una solución de 2-(5-(amino(1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)metil)tiazol-2-il)propan-2-ol (120 mg, 0,30 mmol) en DCM (20 ml), a esto se añadió TEA (92 mg, 0,90 mmol) y CbzCl (71 mg, 0,50 mmol) por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a TA. La mezcla resultante se concentró directamente. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep con las siguientes condiciones: Columna, columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (0,05 % de TFA) y ACN (30 % de fase B hasta el 50 % en 9 min); detector, UV 254/210 nm. Esto dio como resultado 50 mg (31,2 %) del **Ejemplo 17 (Compuesto 102)** en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 529,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,59 (s, 6H).

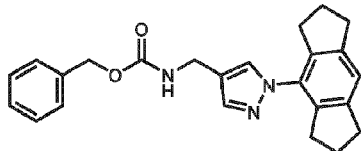
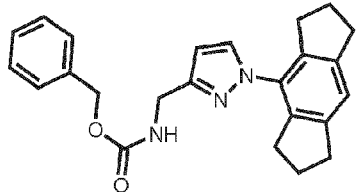
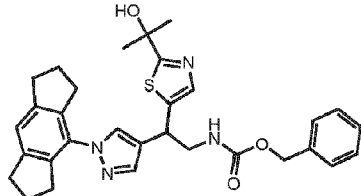
Etapa 2: Resolución quiral

Se separaron 50 mg del Ejemplo 4 mediante HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: Columna CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex (8 mmol/l de NH₃.MeOH), fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 20% B a 20% B en 32 min; 220/254nm; RT1: 15,99; RT2: 18,62 min. Esto dio como resultado 10 mg del **Ejemplo 18 (Compuesto 117)** y 12 mg del **Ejemplo 19 (Compuesto 116)** ambos en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 18 (Compuesto 117) 99,6 % de ee, MS-ESI: 529,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo 19 (Compuesto 116) 90,0 % de ee, MS-ESI: 529,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,59 (s, 6H).

Tabla 2. Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las descritas en el **Ejemplo 17** y el Esquema IV a partir de los materiales de partida apropiados.

Ejemplo n.º	Número de compuesto	Estructura	Nombre según la IUPAC	Masa exacta [M+H] ⁺
20	Compuesto 200		((1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de bencilo	388,2
21	Compuesto 134		((1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-3-il)metil)carbamato de bencilo	388,2
22	Compuesto 101		(2-(1-(1,2,3,5,6,7-Hexahidro-s-indacen-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etil)carbamato de bencilo	543,2

Los siguientes protocolos son adecuados para someter a ensayo la actividad de los compuestos descritos en la presente memoria.

5

Procedimiento 1: Producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA estimuladas con gramicidina.

Cultivo celular: se obtuvieron células THP-1 de la colección americana de cultivos tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Las células se cultivaron en RPMI 1640 completo (que contenía FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml)) y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar una solución madre 30 mM. La solución madre del compuesto se prediluyó primero en DMSO a concentraciones intermedias de 3, 0,34, 0,042 y 0,0083 mM y, posteriormente, se aplicó puntualmente con el controlador de líquidos Echo550 en una placa de ensayo vacía de 384 pocillos para lograr la concentración final deseada (p. ej., 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 μ M). Se llenó la placa con DMSO para lograr una concentración final de ensayo de DMSO del 0,37 %. Después, la placa se selló y almacenó a temperatura ambiente hasta que se requirió.

Se trataron células THP-1 con PMA (Phorbol 12-miristato 13-acetato) (20 ng/ml) durante 16-18 horas. El día del experimento se retiró el medio y las células adherentes se separaron con tripsina durante 5 minutos. Después, las células se recogieron, se lavaron con RPMI 1640 completo, se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI 1640 (que contenía FBS inactivado por calor al 2 %, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml). Las células se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos que contenían los compuestos aplicados puntualmente a una densidad de 50.000 células/pocillo (volumen de ensayo final 50 μ l). Las células se incubaron con compuestos durante 1 hora y después se estimularon con gramicidina (5 μ M) (Enzo) durante 2 horas. Después, las placas se centrifugaron a 340 g durante 5 min. Se recogió el sobrenadante libre de células (40 μ l) utilizando un PlateMaster de 96 canales (Gilson) y se evaluó la producción de IL-1 β mediante HTRF (cisbio). Las placas se incubaron durante 18 h a 4 °C y se leyeron utilizando el programa HTRF preestablecido (emisión del donante a 620 nm, emisión del aceptor a 668 nm) del espectrofotómetro SpectraMax i3x (Molecular Devices, software SoftMax 6). Un control de vehículo solamente y una titulación de dosis de CRID3 (100 - 0,0017 μ M) se ejecutaron simultáneamente con cada experimento. Los datos se normalizaron para muestras tratadas con vehículo (equivalente al 0 % de inhibición) y CRID3 a 100 μ M (equivalente al 100 % de inhibición). Los compuestos presentaban una inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

Procedimiento 2: Producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA estimuladas con gramicidina.

Cultivo celular: se obtuvieron células THP-1 de la colección americana de cultivos tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 completo (que contenía FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml)) y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, se trataron THP-1 con PMA (12-miristato 13-acetato de forbol) (20 ng/ml) durante 16-18 horas. Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para generar una solución madre 30 mM. El día del experimento se retiró el medio y las células adherentes se separaron con tripsina durante 5 minutos. Después, las células se recogieron, se lavaron con RPMI 1640 completo, se centrifugaron, se resuspendieron en RPMI 1640 (que contenía FBS inactivado por calor al 2 %, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml)). Las células se sembraron en una placa de 384 pocillos a una densidad de 50.000 células/pocillo (volumen de ensayo final 50 μ l). En primer lugar, los compuestos se disolvieron en medio de ensayo para obtener una concentración máxima 5x de 500 μ M. Después, se realizaron diluciones de 10 etapas (1:3) en medio de ensayo que contenía DMSO al 1,67 %. Se añadieron soluciones de compuestos 5x al medio de cultivo para lograr la concentración final deseada (p. ej., 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 μ M). La concentración final de DMSO fue del 0,37 %. Las células se incubaron con compuestos durante 1 hora y después se estimularon con gramicidina (5 μ M) (Enzo) durante 2 horas. Después, las placas se centrifugaron a 340 g durante 5 min. Se recogió el sobrenadante libre de células (40 μ l) utilizando un PlateMaster de 96 canales (Gilson) y se evaluó la producción de IL-1 β mediante HTRF (cisbio). Un control de vehículo solamente y una titulación de dosis de CRID3 (100 - 0,0017 μ M) se ejecutaron simultáneamente con cada experimento. Los datos se normalizaron para muestras tratadas con vehículo (equivalente al 0 % de inhibición) y CRID3 a 100 μ M (equivalente al 100 % de inhibición). Los compuestos presentaban una inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-1 β en células THP-1 diferenciadas con PMA.

Procedimiento 3**1. Procedimiento experimental****1.1 Cultivo celular**

- 1) Cultivar células THP-1 en medio RPMI-1640 completo con FBS al 10 % a 37 °C, 5 % de CO₂.
- 2) Hacer pases de las células cada 3 días inoculando 3×10^5 células por ml.

1.2 Preparación de compuestos

Preparar la dilución en serie con factor de dilución 3 de los compuestos con DMSO en una microplaca LDV de 384 pocillos utilizando el sistema TECAN EVO para generar la placa fuente del compuesto con 10 concentraciones. La concentración máxima es de 30 mM. La FIG. 5 representa el diseño de la microplaca.

1.3 Preparación de células

- 1) Centrifugar las células THP-1 a 350g durante 5 min.
- 2) Volver a suspender las células con medio RPMI-1640 completo y contar las células.
- 3) Sembrar células en matraz T225, aproximadamente $2,5 \times 10^7$ por matraz, tratar las células con PMA 20 ng/ml (concentración final de DMSO < 1 %).
- 4) Incubar durante la noche.

1.4 Estimulación de THP-1

- 1) Lavar células THP-1 adherentes con PBS y separar las células con 4 ml de tripsina para el matraz T225.
- 2) Centrifugar las células a 350g durante 5 min, volver a suspender las células con RPMI-1640 que contiene FBS al 2 % y contar las células con azul de tripano.
- 3) Transferir 50 nl/pocillo de la dilución en serie del compuesto de ensayo a una placa de 384 pocillos mediante Echo; Para el control alto y el primer punto de CRID3 (MCC950), transferir 165 nl, después rellenar para que la concentración de DMSO sea uniforme en todos los pocillos, el diseño de la placa es como se muestra a continuación.
- 4) Sembrar 50.000 células en 40 μ l de RPMI-1640 con FBS al 2 % por pocillo en placa de 384 pocillos.
- 5) Incubar durante 1 h a 37 °C, CO₂ al 5 %.

6) Preparar gramicidina 5x, añadir 10 µl por pocillo, la concentración final es de 5 µM, incubar durante 2 horas a 37 °C, CO₂ 5 %.

7) Centrifugar a 350g durante 1 min.

8) Pipetear 16 µl de sobrenadante en albaricoque y transferirlo a una placa proxiplaca blanca 384. La FIG. 5 muestra el diseño de las placas: HC: CRID3 100 µM (MCC950) + gramicidina 5 µM LC: Gramicidina 5 µM.

1.5 Detección de IL-1β

1) Homogeneizar el diluyente n.º 5 5x con un agitación vorticial y añadir 1 volumen de solución madre en 4 volúmenes de agua destilada.

2) Descongelar la solución madre 20x de anticuerpo anti-IL1β-Cryptato- y anti-IL1β XL. Diluir estos dos anticuerpos a 1x con tampón de detección n.º 3.

3) Premezclar las dos soluciones de anticuerpos listas para usar justo antes de usarlas.

4) Dispensar 4 µl de solución de trabajo de anticuerpos Anti-IL1β premezclada en todos los pocillos.

5) Sellar la placa e incubar durante la noche a 4 °C.

6) Leer la placa de células utilizando EnVision y representar la lectura frente a la concentración del compuesto de ensayo para calcular la CI₅₀.

2. Análisis de datos:

1. La CI₅₀ de los compuestos se puede calcular utilizando las siguientes fórmulas fórmula para CI₅₀

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - 100 \times [\text{HCprom.} - \text{Lectura} / (\text{HCprom.} - \text{LCprom.})]$$

2. Ajustar los datos normalizados de forma dosis-respuesta utilizando XLfit y calcular la concentración del compuesto.

La Tabla 3 muestra la actividad biológica de los compuestos en el ensayo de hTHP-1 que contiene suero bovino fetal al 2 %: <0,008 µM = "++++++"; ≥0,008 y <0,04 µM = "++++"; ≥0,04 y <0,2 µM = "++++"; ≥0,2 y <1 µM = "+++"; ≥1 y <5 µM = "++"; ≥5 y <30 µM = "+".

Tabla 3. CI₅₀ promedio de compuestos en el ensayo de hTHP-1

Compuesto n.º	CI ₅₀ de THP-1
101	++
102	+
103	+
104	+
105	+
114	+
115	+
116	+
118	+
119	+
120	+
200	+

Ejemplo 1 de estudio.

- El gen CARD8 se encuentra dentro de la región de enlace 6 de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en el cromosoma 19. CARD8 interactúa con NLRP3 y la proteína tipo Speck asociada a la apoptosis para formar un complejo activador de caspasa-1 denominado el inflamosoma NLRP3. El inflamosoma NLRP3 media la producción y secreción de interleucina-1 β al procesar pro-IL-1 β en IL-1 β madura segregada. Además de su función en el inflamosoma, CARD8 también es un potente inhibidor del factor nuclear NF- κ B. La activación de NF- κ B es esencial para la producción de pro-IL-13. Dado que la sobreproducción de IL-1 β y la desregulación de NF- κ B son marcas distintivas de la enfermedad de Crohn, CARD8 se considera en la presente memoria como un gen de riesgo para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se detectó una asociación significativa de CARD8 con la enfermedad de Crohn en dos estudios británicos con un efecto de riesgo para el alelo menor del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) no sinónimo de un alelo C en rs2043211. Este SNP introduce un codón de parada prematura, lo que da como resultado la expresión de una proteína gravemente truncada. Esta proteína CARD8 variante no puede suprimir la actividad de NF- κ B, lo que conduce a la producción constitutiva de pro-IL-1 β , que es un sustrato para el inflamosoma NLRP3. Se cree que una mutación de ganancia de función en un gen NLRP3 (p. ej., cualquiera de las mutaciones de ganancia de función descritas en la presente memoria, p. ej., cualquiera de las mutaciones de ganancia de función en un gen NLRP3 descritas en la presente memoria) combinada con una mutación de pérdida de función en un gen CARD8 (p. ej., un alelo C en rs2043211) da como resultado el desarrollo de enfermedades relacionadas con una mayor expresión y/o actividad del inflamosoma NLRP3. Se prevé que los pacientes que tienen, por ejemplo, una mutación de ganancia de función en un gen NLRP3 y/o una mutación de pérdida de función en un gen CARD8 muestren una respuesta terapéutica mejorada al tratamiento con un antagonista de NLRP3.
- Se ha diseñado un estudio para determinar: si los antagonistas de NLRP3 inhiben la función del inflamosoma y la actividad inflamatoria en células y muestras de biopsia de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; y si las variantes genéticas específicas identifican a los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa que tienen más probabilidades de responder al tratamiento con un antagonista de NLRP3.
- Los objetivos secundarios de este estudio son: determinar si un antagonista de NLRP3 reduce la actividad del inflamosoma en la enfermedad de Crohn y las muestras de biopsia ulcerativas (comparando los resultados de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con los resultados de pacientes de control); determinar si un antagonista de NLRP3 redujo la expresión de proteínas y ARN de citocinas inflamatorias en muestras de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; determinar si los niveles de ARN de referencia (sin tratamiento ex vivo) de NLRP3, ASC e IL-1 β son mayores en muestras de biopsia de pacientes con estado de resistencia al agente anti-TNF α ; y estratificar los resultados según la presencia de mutaciones genéticas específicas en los genes que codifican ATG16L1, NLRP3 y CARD8 (p. ej., cualquiera de las mutaciones en el gen ATG16L1, el gen NLRP3 y el gen CARD8 descritos en la presente memoria).

Métodos

- Evaluación de la expresión inicial de ARN de NLRP3 y cuantificación de la inhibición de la actividad del inflamosoma por un antagonista de NLRP3 en biopsias de tejido patológico de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce la respuesta inflamatoria en biopsias de pacientes con enfermedad de Crohn en función de la disminución de la expresión del ARN del gen inflamatorio medido con Nanostring.
- Secuenciar el ADN del paciente para detectar mutaciones genéticas específicas en el gen ATG16L1, el gen NLRP3 y el gen CARD8 (p. ej., cualquiera de las mutaciones ilustrativas en estos genes descritas en la presente memoria), y después estratificar los resultados de los ensayos funcionales según la presencia de estas mutaciones genéticas.

Diseño experimental

- Sujetos humanos y tejido:
Biopsias endoscópicas o quirúrgicas de áreas de enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que no han recibido tratamiento anti-TNF α o son resistentes al tratamiento anti-TNF α ; adicionalmente, se estudian biopsias de pacientes de control (colonoscopia de vigilancia o áreas libres de inflamación de pacientes con cáncer colorrectal).
- Modelo de tratamiento ex vivo:
Cultivo de órganos o LPMC, según se determine apropiado
- Puntos finales a medir:

Antes del tratamiento ex vivo— nivel de ARN de NLRP3

Después del tratamiento ex vivo:- actividad del inflamosoma (ya sea IL-1 β procesada, caspasa-1 procesada, o IL-1 β segregada); ARN para citocinas inflamatorias (Nanostring); número de linfocitos T viables y/o apoptosis de linfocitos T.

• Plan de análisis de datos:

▪ Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 disminuye la IL-1 β procesada, la caspasa-1 procesada o la IL-1 β segregada, y los niveles de ARN de citocinas inflamatorias.

▪ Estratificar los datos de respuesta según el estado del tratamiento en la biopsia y la presencia de mutaciones genéticas en el gen NLRP3, el gen CARD8 y el gen ATG16L1 (p. ej., cualquiera de las mutaciones genéticas ilustrativas de estos genes descritas en la presente memoria).

Ejemplo 2 de estudio. Tratamiento de pacientes resistentes a anti-TNF α con antagonistas de NLRP3

PLoS One 2009 Nov 24;4(11):e 7984, describe que se obtuvieron biopsias mucosales por endoscopia en mucosa activamente inflamada de pacientes con colitis ulcerosa, refractarios a corticosteroides y/o inmunosupresión, antes y 4-6 semanas después de su primera infusión de infliximab (un agente anti-TNF α), y en mucosa normal de pacientes de control. Los pacientes de este estudio se clasificaron según la respuesta a infliximab, según los hallazgos endoscópicos e histológicos a las 4-6 semanas después del primer tratamiento con infliximab, como respondedores o no respondedores. Los inventores de la invención descrita en la presente memoria accedieron a los niveles de expresión de ARN transcriptómico de estas biopsias a partir de GSE 16879, el Gene Expression Omnibus disponible públicamente (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE16879>). Los niveles de expresión del ARN que codifica NLRP3 e IL-1 β se determinaron mediante GEO2R (una herramienta disponible en el mismo sitio web), en base a los conjuntos de sondas 207075_at y 205067_at, respectivamente. Sorprendentemente, se encontró que en los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden al infliximab (un agente anti-TNF α) tienen una mayor expresión de ARN de NLRP3 e IL-1 β que los pacientes respondedores (figuras 1 y 2). Se encontraron resultados sorprendentes similares de mayor expresión de ARN de NLRP3 y IL-1 β en pacientes con CU que no responden a infliximab (un agente anti-TNF α) en comparación con pacientes que responden a infliximab (un agente anti-TNF α) (figuras 3 y 4).

Se teoriza que dichos niveles más altos de niveles de expresión de ARN de NLRP3 y IL-1 β en los no respondedores al agente anti-TNF α conducen a la activación de NLRP3, que a su vez conduce a la liberación de IL-1 β que induce la producción de IL-23, lo que lleva a dicha resistencia a los agentes anti-TNF α . Por lo tanto, el tratamiento de los no respondedores anti-TNF α de Crohn y UC con un antagonista de NLRP3 evitaría esta cascada, y por lo tanto, evitaría el desarrollo de falta de respuesta a los agentes anti-TNF α . De hecho, la resistencia a los agentes anti-TNF α es común en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Por lo tanto, el uso de un antagonista de NLRP3 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias bloqueará el mecanismo que conduce a la falta de respuesta a los agentes anti-TNF α . En consecuencia, el uso de antagonistas de NLRP3 aumentará la sensibilidad de los pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias a los agentes anti-TNF α , lo que dará como resultado una dosis reducida de agentes anti-TNF α para el tratamiento de estas enfermedades. Por lo tanto, se puede usar una combinación de un antagonista de NLRP3 y un agente anti-TNF α en el tratamiento de enfermedades en las que se sobreexpresa el TNF α , tales como enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, para evitar dicho desarrollo de falta de respuesta de pacientes a agentes anti-TNF α . Preferiblemente, este tratamiento combinado se puede usar en el tratamiento de la EII, por ejemplo la enfermedad de Crohn y la CU.

Además, el uso de antagonistas de NLRP3 ofrece una alternativa a los agentes anti-TNF α para el tratamiento de enfermedades en donde se sobreexpresa el TNF α . Por lo tanto, los antagonistas de NLRP3 ofrecen una alternativa a los agentes anti-TNF α en enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, tal como la EII (p. ej., enfermedad de Crohn y CU).

También se sabe que los agentes anti-TNF α sistémicos aumentan el riesgo de infección. Sin embargo, los antagonistas de NLRP3 restringidos al intestino ofrecen un tratamiento dirigido al intestino (es decir, un tratamiento no sistémico) que previene tales infecciones. Por lo tanto, el tratamiento de enfermedades intestinales por TNF α , tal como EII (es decir, enfermedad de Crohn y CU), con antagonistas de NLRP3 restringidos al intestino tiene la ventaja adicional de reducir el riesgo de infección en comparación con los agentes anti-TNF α .

Experimento propuesto:

Determinar la expresión de NLRP3 y caspasa-1 en LPMC y células epiteliales en pacientes con enfermedad no activa, en pacientes con enfermedad activa, en pacientes con enfermedad activa resistente a los corticosteroides, pacientes con enfermedad activa resistente a los agentes bloqueadores del TNF. La tecnología RNAScope analizará la expresión de NLRP3 y caspasa-1 en LPMC y células epiteliales. La expresión de los genes distintivos activos de NLRP3 se analizará mediante la tecnología Nanostring. Se realizará un análisis piloto para determinar la factibilidad con 5 muestras de control, 5 muestras de lesiones activas de EC y 5 muestras de lesiones activas de CU.

Ejemplo 3 de estudio.

Se presenta que los antagonistas de NLRP3 revierten la resistencia al agotamiento/apoptosis de linfocitos T inducida por anti-TNF en muestras de biopsia de pacientes con EII cuya enfermedad se considera clínicamente resistente o que no responde a la terapia anti-TNF.

Se ha diseñado un estudio para determinar: si los antagonistas de NLRP3 inhiben la función del inflamosoma y la actividad inflamatoria en células y muestras de biopsia de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; y si un antagonista de NLRP3 tendrá sinergia con la terapia anti-TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Los objetivos secundarios de este estudio son: determinar si un antagonista de NLRP3 reduce la actividad del inflamosoma en la enfermedad de Crohn y las muestras de biopsia ulcerativas (comparando los resultados de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con los resultados de pacientes de control); determinar si un antagonista de NLRP3 redujo la expresión de proteínas y ARN de citocinas inflamatorias en muestras de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; determinar si un antagonista de NLRP3 en ausencia de tratamiento conjunto con anticuerpo anti-TNF α induce el agotamiento de linfocitos T en muestras de biopsia de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y determinar si los niveles de ARN de referencia (sin tratamiento ex vivo) de NLRP3, ASC e IL-1 β son mayores en muestras de biopsia de pacientes con estado de resistencia al agente anti-TNF α .

Métodos

- Evaluación de la expresión inicial de ARN de NLRP3 y cuantificación de la inhibición de la actividad del inflamosoma por un antagonista de NLRP3 en biopsias de tejido patológico de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- Determinar si existe sinergia entre un antagonista de NLRP3 y un anticuerpo anti-TNF con respecto a los efectos sobre el agotamiento/apoptosis de linfocitos T en biopsias de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce la respuesta inflamatoria en biopsias de pacientes con enfermedad de Crohn en función de la disminución de la expresión del ARN del gen inflamatorio medido con Nanostring.

Diseño experimental

- Sujetos humanos y tejido:

Biopsias endoscópicas o quirúrgicas de áreas de enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que no han recibido tratamiento anti-TNF α o son resistentes al tratamiento anti-TNF α ; adicionalmente, se estudian biopsias de pacientes de control (colonoscopia de vigilancia o áreas libres de inflamación de pacientes con cáncer colorrectal).

- Modelo de tratamiento ex vivo:

Cultivo de órganos o LPMC, según se determine apropiado

- Tratamientos ex vivo:

Antagonista de NLRP3 (2 concentraciones), control negativo (vehículo), control positivo (inhibidor de caspasa-1), cada uno en presencia o ausencia de anticuerpo anti-TNF a una concentración adecuada para distinguir diferencias en la apoptosis de linfocitos T entre biopsias de anti-TNF pacientes con enfermedad de Crohn resistentes y sensibles a anti-TNF. Cada condición de tratamiento se evalúa como mínimo en muestras por duplicado.

- Puntos finales a medir:

Antes del tratamiento ex vivo— nivel de ARN de NLRP3

Después del tratamiento ex vivo— actividad del inflamosoma (ya sea IL-1 β procesada, caspasa-1 procesada, o IL-1 β segregada); ARN para citocinas inflamatorias (Nanostring); número de linfocitos T viables y/o apoptosis de linfocitos T.

- Plan de análisis de datos:

- Determinar si el tratamiento conjunto con antagonistas de NLRP3 aumenta la apoptosis/agotamiento de linfocitos T en respuesta a anti-TNF.

- Determinar si el nivel de expresión del ARN de NLRP3 es mayor en las muestras de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa resistentes al TNF en comparación con las muestras sin tratamiento previo con anti-TNF.

- Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 disminuye la IL-1 β procesada, la caspasa-1 procesada o la IL-1 β segregada, y los niveles de ARN de citocinas inflamatorias.

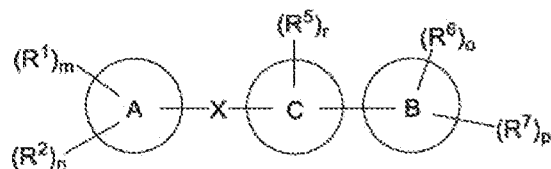
Ensayo biológico - ensayo de secreción de IL-1 β estimulada por nigericina en células THP-1

Las células monocíticas THP-1 (ATCC: TIB-202) se mantuvieron según las instrucciones de los proveedores en medios RPMI (RPMI/Hepes + suero fetal bovino al 10% + piruvato de sodio + beta-mercaptoetanol 0,05 mM (lote 1000x) + Pen-Strep). Las células se diferenciaron a granel con 12-miristato 13-acetato de forbol 0,5 μ M (PMA; Sigma # P8139) durante 3 horas, se intercambió el medio, y las células se sembraron en placas a razón de 50.000 células por pocillo en placas de cultivo celular de fondo plano de 384 pocillos (Greiner, #781986), y se dejó diferenciar durante la noche. Se añadió el compuesto en una serie de diluciones en serie 1:3,16 en DMSO 1: 100 a las células y se incubaron durante 1 hora. El inflamosoma NLRP3 se activó con la adición de nigericina 15 μ M (concentración final) (Enzo Life Sciences, n.º BML-CA421-0005), y las células se incubaron durante 3 horas. Se retiraron 10 μ l de sobrenadante, y se monitorizaron los niveles de IL-1 β mediante un ensayo HTRF (CisBio, n.º 62II,1PEC) según las instrucciones del fabricante. La viabilidad y la piroptosis se monitorizaron con la adición del reactivo de viabilidad celular PrestoBlue (Life Technologies, #A13261) directamente a la placa de cultivo celular.

Se ha descrito un cierto número de realizaciones de la invención. No obstante, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la invención. Por consiguiente, otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula AA



Fórmula AA

5 en donde

$m = 0, 1 \text{ o } 2;$

$n = 0, 1 \text{ o } 2;$

$o = 1 \text{ o } 2;$

$p = 0, 1, 2 \text{ o } 3;$

10 $r = 0, 1, 2 \text{ o } 3;$

en donde

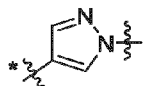
A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ; o

A es tiofenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ; o

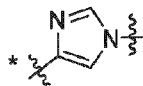
A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2 ;

15 X se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-S(O)_q-$, $-O-$, $-NR^{14}-$, $-S(O)(NH)-$, $-S(O)(NR^{14})-$, $CHCH_2NHCO$ arilo C_1-C_6 y CR^3NHR^4 ;

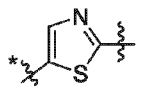
en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



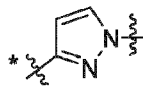
20 y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



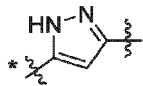
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



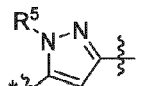
25 y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



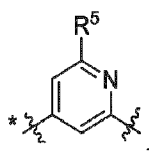
y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



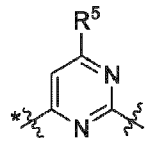
30 y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



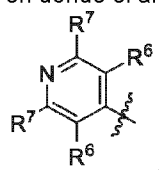
35 y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



y en donde el enlace que se muestra espacialmente más cercano al asterisco se conecta al grupo X; o en donde el anillo C opcionalmente sustituido es



5 y en donde el enlace que se muestra como espacialmente más cercano al asterisco conecta con el grupo X. en donde B es fenilo sustituido con 1 o 2 R⁶ y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷, o en donde el anillo B opcionalmente sustituido es



y en donde

10 al menos un R⁶ está *orto* con respecto al enlace que conecta el anillo B con el anillo C de fórmula AA; R¹ and R² se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOalquilo C₁-C₆, NH(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCOalquinilo C₂-C₆; en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R¹ o R² cicloalquilo C₃-C₇ o del R¹ o R² heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, halo, NR⁸R⁹ u oxo; en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆; o al menos un par de R¹ y R² en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹, en donde el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halo, oxo, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹; cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO-arilo C₆-C₁₀, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCOalquilo C₁-C₆, NHCOarilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCOalquinilo C₂-C₆, NHCOalquilo C₁-C₆, NH(C=NR¹³)NR¹¹R¹², CONR⁸R⁹, SF₅, Salquilo C₁-C₆, S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde el alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, Oarilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-

arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) y NHCO-alquinilo C₂-C₆;

en donde cada sustituyente alquilo C₁-C₆ y cada sustituyente alcoxi C₁-C₆ del R⁵ cicloalquilo C₃-C₇ o del R⁵ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está además opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres

hidroxi, halo, NR⁸R⁹ u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

q es 0, 1 o 2;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de H y COOalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más arilo C₆-C₁₀; R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halo, CN, NO₂, COalquilo C₁-C₆, CO₂alquilo C₁-C₆, CO₂cicloalquilo C₃-C₈, OCOalquilo C₁-C₆, OCOarilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH₂, NHalquilo C₁-C₆, N(alquilo C₁-C₆)₂, CONR⁸R⁹, SF₅, S(O₂)alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros y un alquenilo C₂-C₆,

en donde R⁶ y R⁷ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, halo, CN, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COO-alquilo C₁-C₆, CONR⁸R⁹, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, OCO-alquilo C₁-C₆, OCO-arilo C₆-C₁₀, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquilo C₁-C₆, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), NHCO-alquinilo C₂-C₆, ariloxi C₆-C₁₀ y S(O₂)alquilo C₁-C₆; y en donde el alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ con el que R⁶ o R⁷ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o NR⁸R⁹, o en donde R⁶ o R⁷ está opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NHCO-arilo C₆-C₁₀, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆ y O-alquilo C₁-C₆;

o al menos un par de R⁶ y R⁷ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C₄-C₈ o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR⁸R⁹, CH₂NR⁸R⁹, =NR¹⁰, COOalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ y CONR⁸R⁹; R¹⁰ es alquilo C₁-C₆;

cada uno de R⁸ y R⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (C-NR¹³)NR¹¹R¹², S(O₂)alquilo C₁-C₆, S(O₂)NR¹¹R¹², COR¹³, CO₂R¹³ y CONR¹¹R¹², en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃-C₇ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos; R¹³ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R¹¹ y R¹² en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico, en donde cada heteroarilo, arilo o alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido independientemente con 1 o 2 R⁶;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

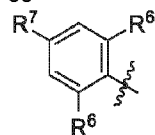
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m = 1 y n = 0.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde o = 2 y p = 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde o = 2 y p = 2.

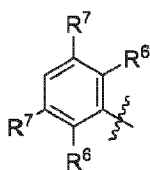
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anillo B opcionalmente sustituido

es



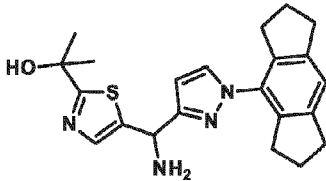
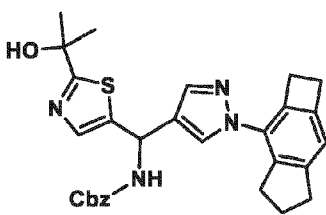
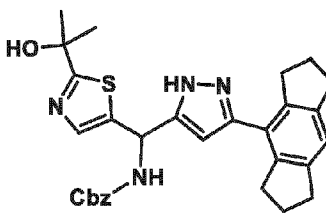
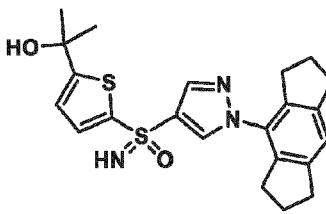
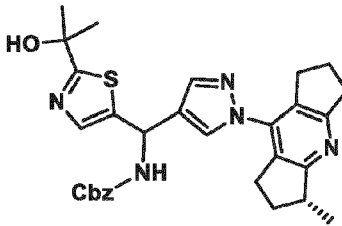
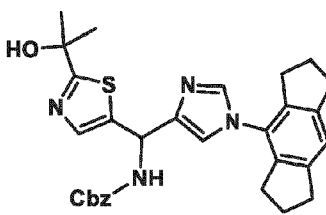
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anillo B opcionalmente sustituido

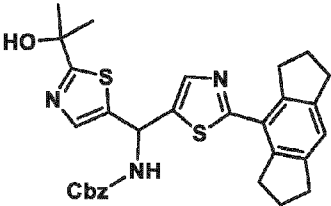
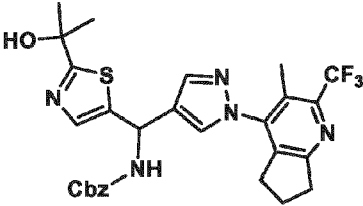
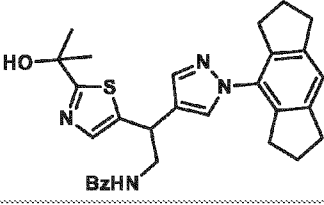
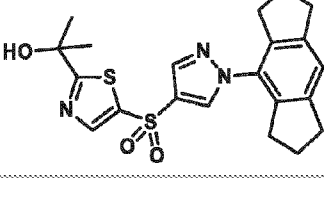
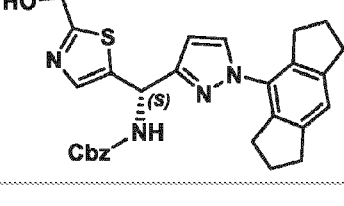
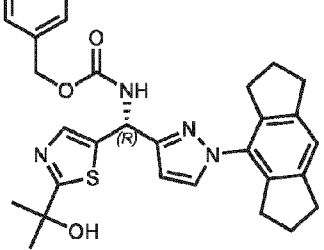
es

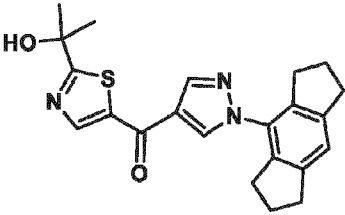
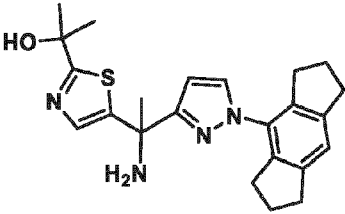
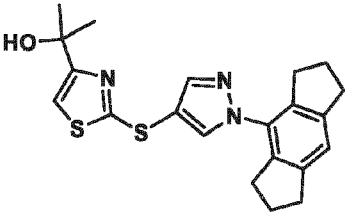
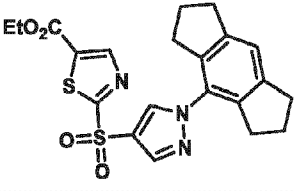
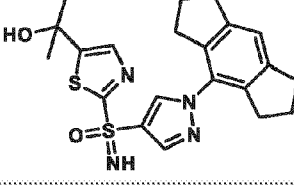
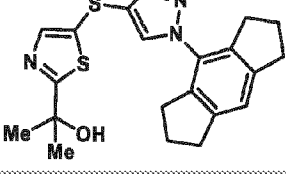


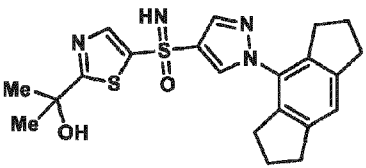
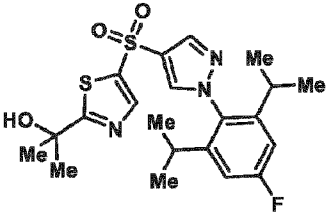
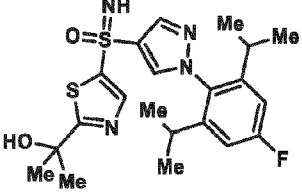
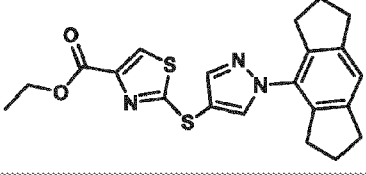
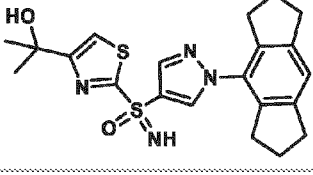
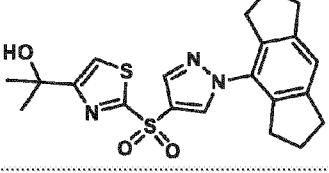
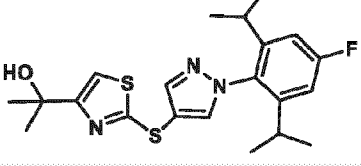
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dos pares de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman independientemente al menos un anillo carbocíclico C_4-C_7 o al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^8R^9 , $=NR^{10}$, COO -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} y $CONR^8R^9$.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1:

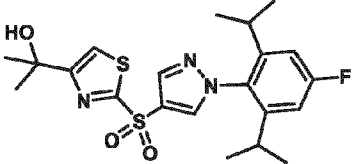
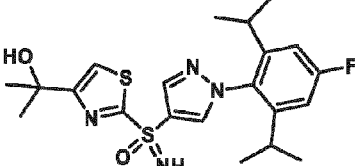
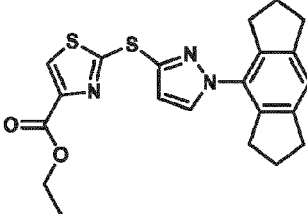
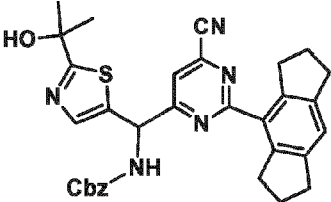
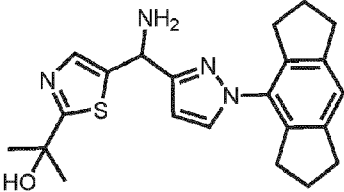
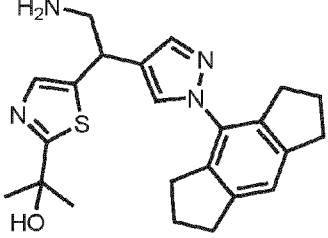
Compuesto n.º	Estructura
101	
102	
103	
104	
105	

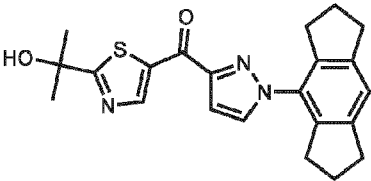
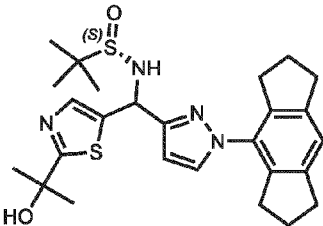
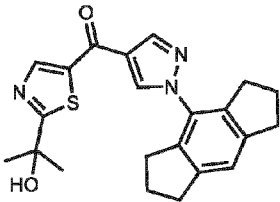
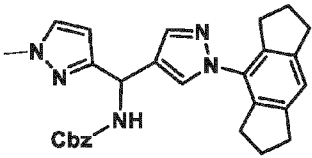
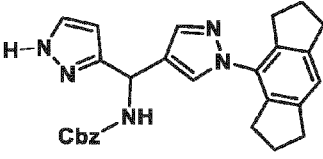
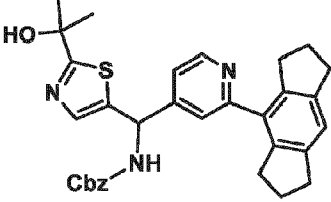
Compuesto n.º	Estructura
	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

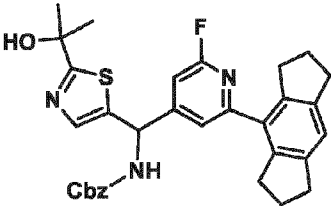
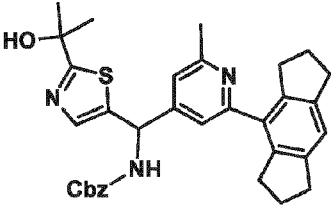
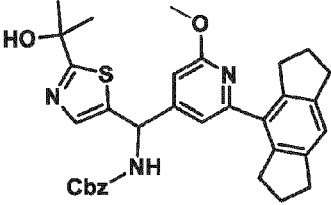
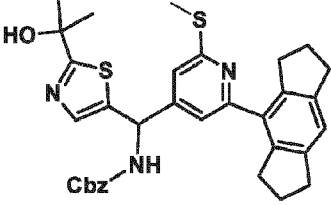
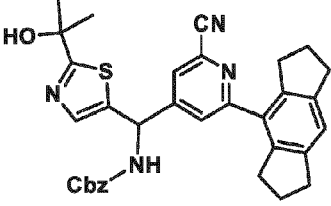
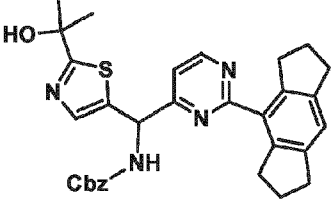
Compuesto n.º	Estructura
	
112	
114	
115	
116	
117	
118	

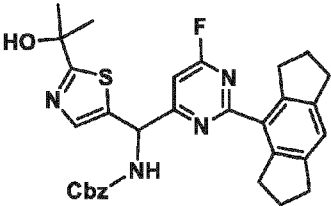
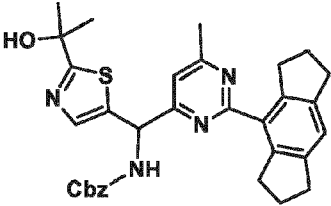
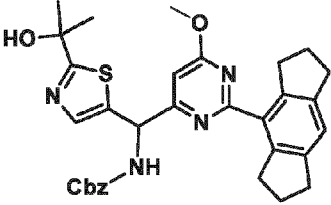
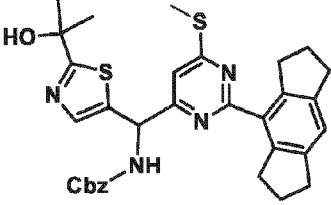
Compuesto n.º	Estructura
	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

Compuesto n.º	Estructura
	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

Compuesto n.º	Estructura
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

Compuesto n.º	Estructura
	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

Compuesto n.º	Estructura
	
144	
145	
146	
147	
155	
156	

Compuesto n.º	Estructura
	
157	
158	
159	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad en la que la señalización de NLRP3 contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad.

11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho uso es para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que es uno cualquiera de:

un trastorno metabólico, en donde opcionalmente el trastorno metabólico es diabetes de tipo 2, aterosclerosis, obesidad o gota;

una enfermedad del sistema nervioso central, en donde opcionalmente la enfermedad del sistema nervioso central es enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Parkinson;

enfermedad pulmonar, opcionalmente en donde la enfermedad pulmonar es asma, EPOC o fibrosis pulmonar idiopática;

enfermedad hepática, opcionalmente en donde la enfermedad hepática es síndrome de EHNA, hepatitis vírica, o cirrosis;

enfermedad pancreática, opcionalmente en donde la enfermedad pancreática es pancreatitis aguda o pancreatitis crónica;

enfermedad renal, opcionalmente en donde la enfermedad renal es lesión renal aguda o lesión renal crónica;

enfermedad intestinal, opcionalmente en donde la enfermedad intestinal es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa;

- 5 enfermedad cutánea, opcionalmente en donde la enfermedad cutánea es psoriasis;
 enfermedad musculoesquelética, opcionalmente en donde la enfermedad musculoesquelética es esclerodermia;
 un trastorno de los vasos, en donde opcionalmente el trastorno de los vasos es arteritis de células gigantes;
 un trastorno de los huesos, opcionalmente en donde el trastorno de los huesos es osteoartritis, osteoporosis u
 osteopetrosis;
 enfermedad ocular, opcionalmente en donde la enfermedad ocular es glaucoma o degeneración macular; una
 enfermedad causada por infección vírica, opcionalmente en donde la enfermedad causada por infección vírica
 es VIH o SIDA;
 una enfermedad autoinmunitaria, opcionalmente en donde la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide,
 10 lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria, cáncer o envejecimiento,
 opcionalmente en donde el trastorno o afección que es cáncer se selecciona de:
 síndromes mielodisplásicos (SMD); cáncer de pulmón no microcítico, tal como cáncer de pulmón no microcítico
 en pacientes portadores de una mutación o sobreexpresión de NLRP3; leucemia linfoblástica aguda (LLA), tal
 como LLA en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides; histiocitosis de células de Langerhan
 15 (HCL); mieloma múltiple; leucemia promielocítica; leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica
 (LMC); cáncer gástrico; y metástasis del cáncer de pulmón.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11,
 que comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-TNF α ;
 20 opcionalmente, en donde:
 el antagonista de NLRP3 se administra al sujeto antes de la administración del agente anti-TNF α al sujeto; o
 en donde el agente anti-TNF α se administra al sujeto antes de la administración del antagonista de NLRP3 al
 sujeto; o
 en donde el antagonista de NLRP3 y el agente anti-TNF α se administran al sujeto sustancialmente al mismo
 25 tiempo.

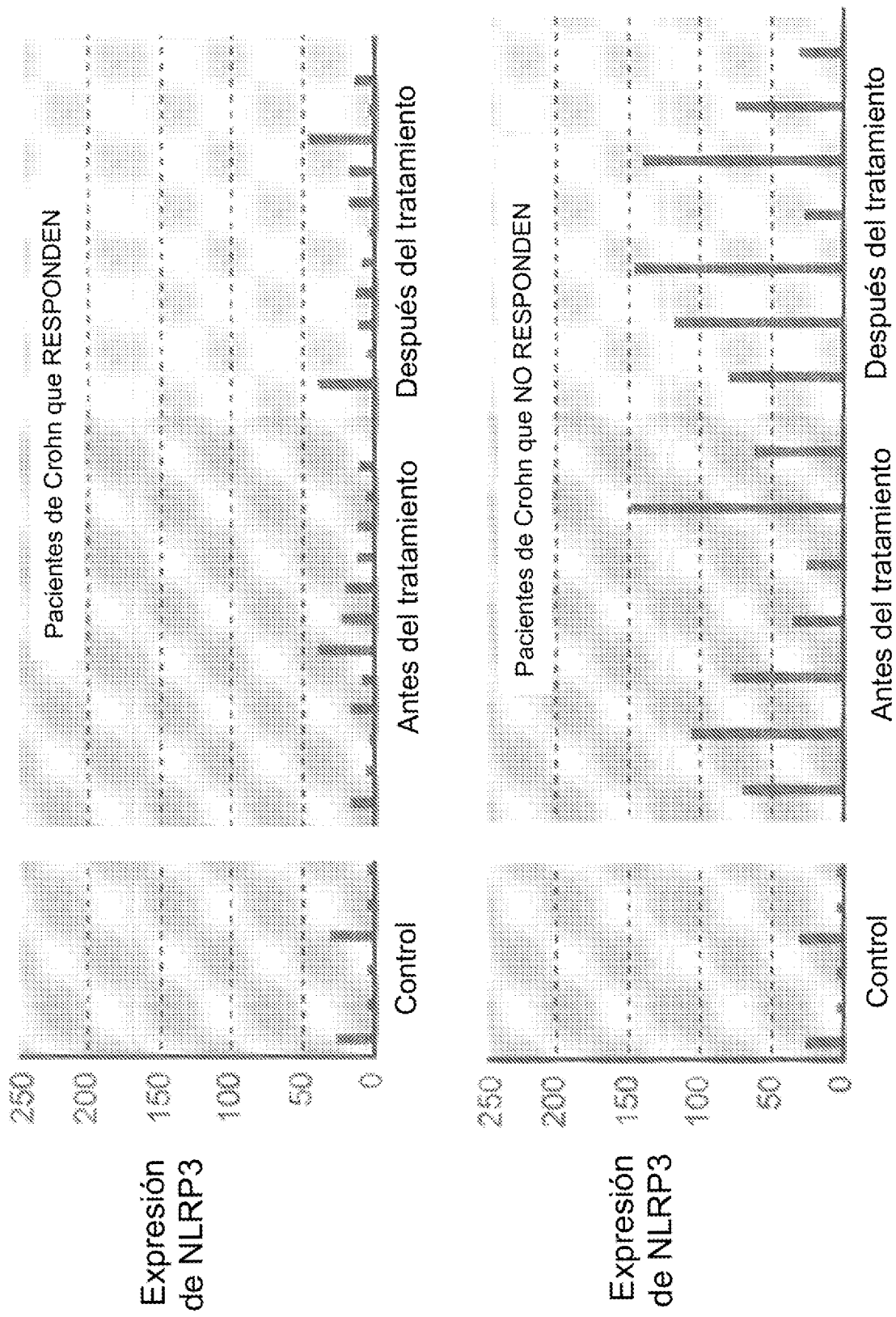


FIGURA 1

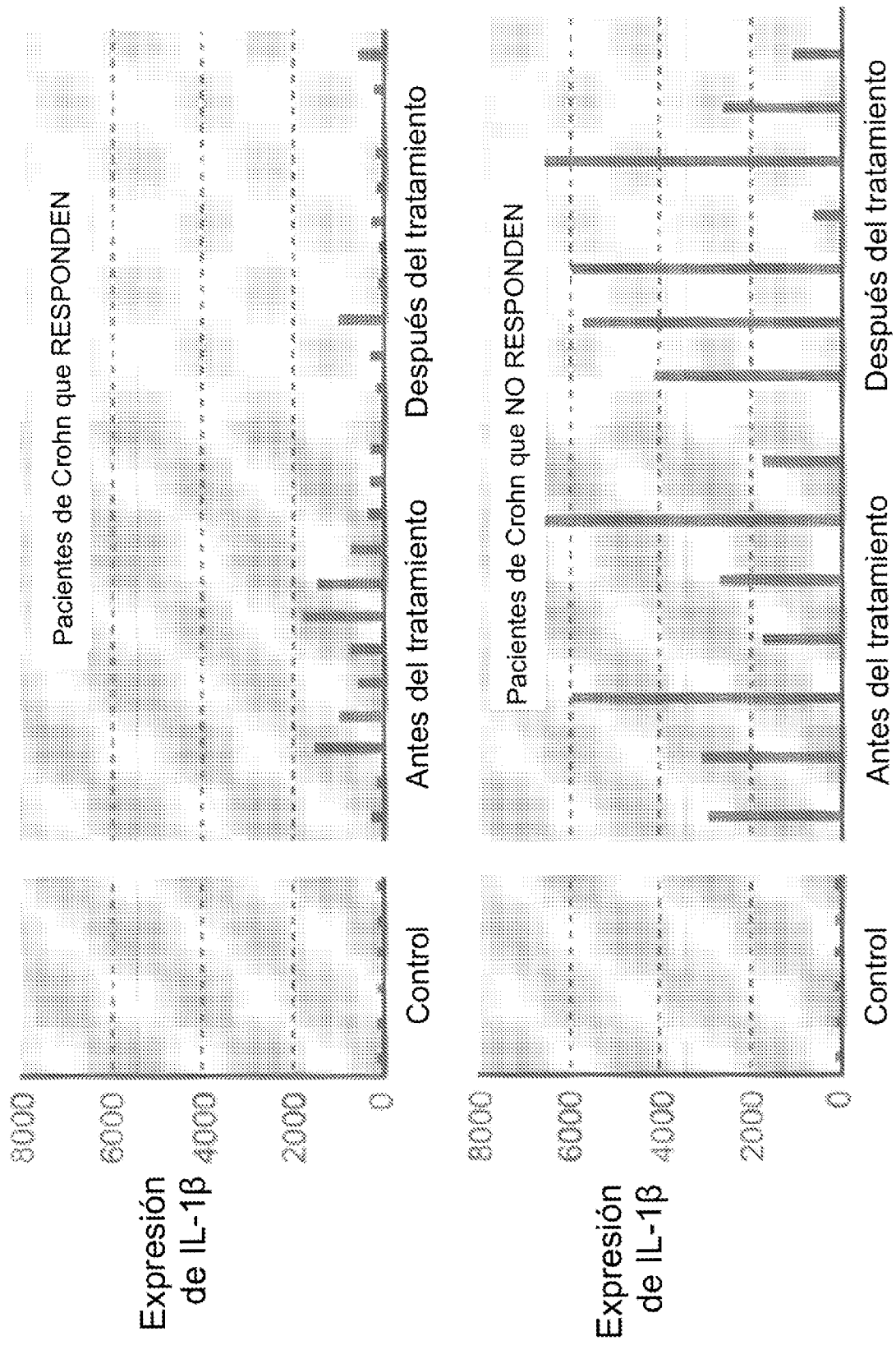


FIGURA 2

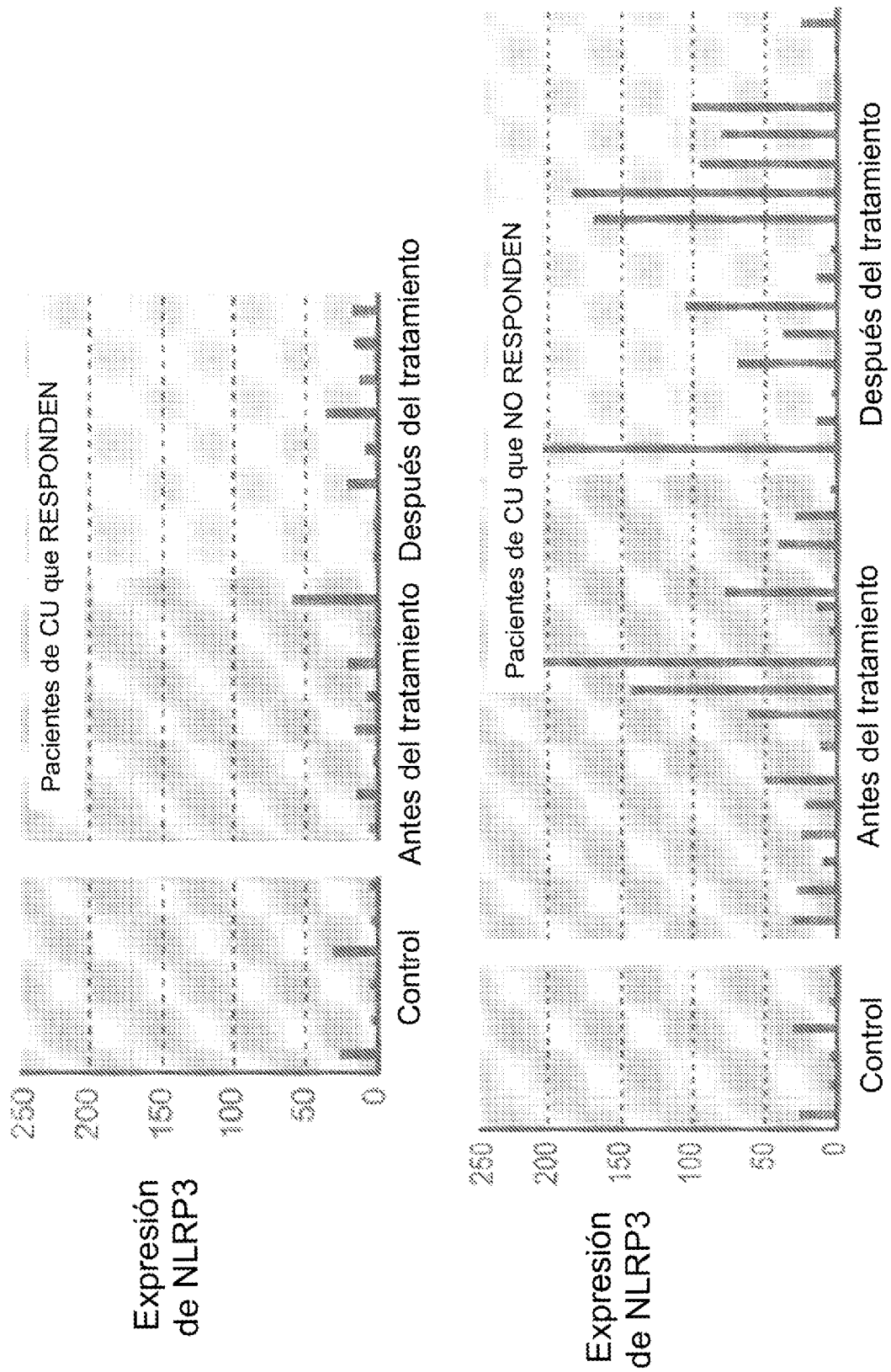


FIGURA 3

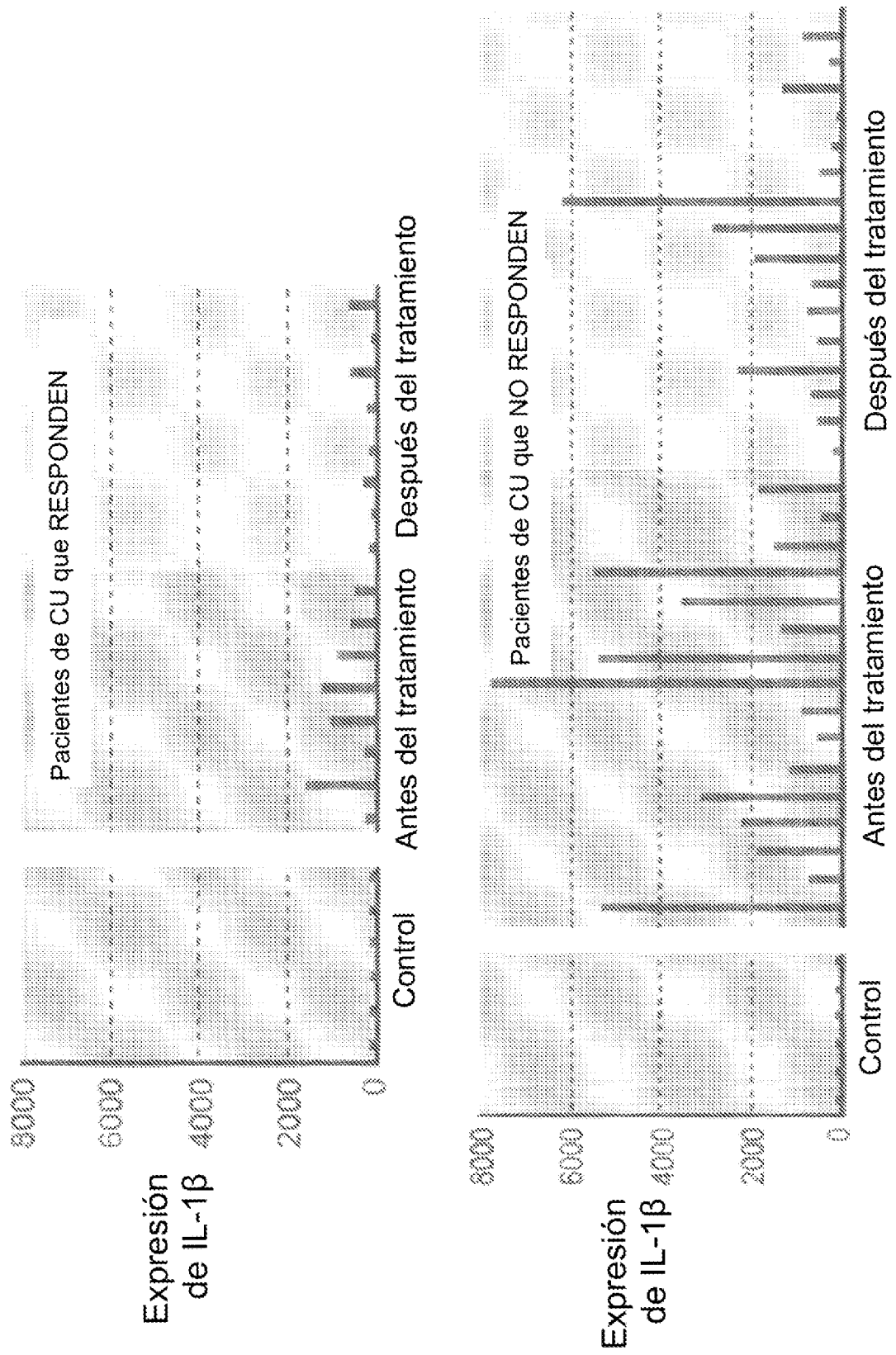


FIGURA 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	Medios																							
B	Medios																							
C																								
D																								
E																								
F																								
G																								
H																								
I																								
J																								
K																								
L																								
M																								
N																								
O																								
P	Medios																							

FIGURA 5