



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 472**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 239/42 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755509 .1**

96 Fecha de presentación : **20.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1542692**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina para su uso como ligandos del receptor vaniloide para el tratamiento del dolor.**

30 Prioridad: **22.05.2002 US 383331 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2011

73 Titular/es: **AMGEN Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Doherty, Elizabeth, M.;**
Zhu, Jiawang;
Stec, Markian;
Norman, Mark, H.;
Fotsch, Christopher, H.;
Chen, Ning;
Chakrabarti, Partha, P.;
Ognyanov, Vassil I.;
Wang, Hui-Ling;
Wang, Xianghong;
Arasasingham, Premilla y
Pettus, Liping, H.

74 Agente: **Miltenyi Null, Peter**

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).

DESCRIPCION

DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA PARA SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLORAntecedentes

El receptor vaniloide 1 (VR1) es la diana molecular de capsaicina, el principio activo en chiles picantes. Julius et al. notificaron la clonación molecular de VR1 (Caterina et al., 1997). VR1 es un canal catiónico no selectivo que se activa o sensibiliza mediante una serie de diferentes estímulos incluyendo capsaicina y resiniferatoxina (activadores exógenos), calor y estimulación ácida y productos del metabolismo de la bicapa lipídica, anandamida (Premkumar et al., 2000, Szabo et al., 2000, Gauldie et al., 2001, Olah et al., 2001) y metabolitos de la lipoxigenasa (Hwang et al., 2000). VR1 se expresa altamente en neuronas sensoriales primarias (Caterina et al., 1997) en ratas, ratones y seres humanos (Onozawa et al., 2000, Mezey et al., 2000, Helliwell et al., 1998, Cortright et al., 2001). Estas neuronas sensoriales inervan muchos órganos viscerales incluyendo la dermis, los huesos, la vejiga, el tracto gastrointestinal y los pulmones; VR1 también se expresa en otros tejidos neuronales y no neuronales incluyendo pero sin limitarse a, núcleos del SNC, riñón, estómago y células T (Nozawa et al., 2001, Yiangou et al., 2001, Birder et al., 2001). La expresión presumible en estas células y órganos diversos puede contribuir a sus propiedades básicas tales como señalización celular y división celular.

Antes de la clonación molecular de VR1, la experimentación con capsaicina indicó la presencia de un receptor sensible a capsaicina, que podía aumentar la actividad de las neuronas sensoriales en seres humanos, ratas y ratones (Holzer, 1991; Dray, 1992, Szallasi y Blumberg 1996, 1999). Los resultados de la activación aguda con capsaicina en seres humanos fue el dolor en el sitio de inyección y en otras especies el aumento

de la sensibilidad conductual a los estímulos sensoriales (Szallasi y Blumberg, 1999). La aplicación de capsaicina a la piel en seres humanos provoca una reacción dolorosa caracterizada no sólo por la percepción de calor y dolor en el sitio de administración, sino también por una zona más amplia de hiperalgesia y alodinia, dos síntomas características del estado humano de dolor neuropático (Holzer, 1991). En conjunto, parece probable que el aumento de la actividad de VR1 desempeña un papel significativo en el establecimiento y el mantenimiento de los estados de dolor. También se ha demostrado que la inyección tópica o intradérmica de capsaicina produce vasodilatación localizada y producción de edema (Szallasi y Blumberg 1999, Singh et al., 2001). Esta evidencia indica que la capsaicina, a través de la activación de VR1, puede regular la función aferente y eferente de los nervios sensoriales. Por tanto, podría modificarse la implicación de los nervios sensoriales en las enfermedades mediante moléculas que efectúen la función del receptor vaniloide para aumentar o disminuir la actividad de los nervios sensoriales.

Se ha demostrado que los ratones con inactivación del gen de VR1 tienen sensibilidad sensorial reducida a los estímulos térmicos y ácidos (Caterina et al., 2000). Esto apoya el concepto de que VR1 contribuye no sólo a la generación de las respuestas de dolor (es decir, mediante estímulos térmicos, ácidos o con capsaicina) sino también al mantenimiento de la actividad basal de los nervios sensoriales. Esta evidencia concuerda con los estudios que demuestran la implicación de los nervios sensoriales estimulados con capsaicina en las enfermedades. Los nervios sensoriales primarios en seres humanos y otras especies pueden inactivarse mediante la estimulación continua con capsaicina. Este paradigma provoca la desensibilización inducida por la activación del receptor de los nervios sensoriales primarios: esta reducción en la actividad de los nervios sensoriales *in vivo* hace que los

sujetos sean menos sensibles a estímulos dolorosos posteriores. Con respecto a esto, tanto la capsaicina como la resiniferatoxina (activadores exógenos de VR1), producen desensibilización y se han usado para muchos estudios de pruebas de concepto en modelos *in vivo* de enfermedad (Holzer, 1991, Dray 1992, Szallasi y Blumberg 1999).

Los agonistas o antagonistas de VR1 tienen uso como analgésicos para el tratamiento del dolor de diversos orígenes o etiologías, por ejemplo el dolor agudo, inflamatorio y neuropático, el dolor dental y la cefalea, particularmente la cefalea vascular tal como migraña, cefalea histamínica y síndromes vasculares mixtos así como no vasculares, cefalea tensional. También son útiles como agentes antiinflamatorios para el tratamiento de enfermedades o estados inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento de la artritis y enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, (por ejemplo uveítis), trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable (por ejemplo, cistitis e incontinencia urinaria), psoriasis y afecciones de la piel con componentes inflamatorios, así como para otros estados inflamatorios crónicos. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas. También son útiles en el tratamiento del dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, por ejemplo neuralgia del trigémino o herpética, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático y síndromes de desaferentación tales como avulsión del plexo braquial. También están indicados para el uso en el tratamiento profiláctico o curativo del asma, del daño o disfunción del tejido epitelial, por ejemplo, lesiones espontáneas, del herpes simple, y en el control de alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares por ejemplo para tratar heridas, quemaduras, reacciones

alérgicas de la piel, prurito y vitíligo, para el tratamiento profiláctico o curativo de trastornos gastrointestinales tales como ulceración gástrica, úlceras duodenales, enfermedad inflamatoria del intestino y diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, por ejemplo etanol o agentes quimioterápicos, crecimiento del cabello, para el tratamiento de la rinitis vasomotora o alérgica y para el tratamiento de trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, tales como la hiperreflexia de la vejiga.

Bibliografía

Birder-LA. Kanai-AJ. de-Groat-WC. Kiss-S. Nealen-ML. Burke-NE. Dineley-KE. Watkins-S. Reynolds-IJ. Caterina-MJ. (2001) Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. PNAS 98: 23: 13396-13401.

Caterina, M. J, Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., y Julius, D, (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816-824.

Caterina-MJ. Leffler-A. Malmberg-AB. Martin-WJ. Trafton-J. Petersen-Zeitz KR. Koltzenburg-M. Basbaum-AI. Julius-D (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science-(WASH-DC). 288: 5464: 306-313.

Cortright-DN. Crandall-M. Sanchez-JF. Zou-T. Krause-JE. White-G (2001) The tissue distribution and functional characterization de human VR1. Biochemical and Biophysical Research Communications 281: 5: 1183-1189.

Dray, A., (1992). Therapeutic potential of capsaicin-like molecules. Life Sciences 51: 1759-1765.

Gauldie-SD. McQueen-DS. Pertwee-R. Chessell-IP. (2001) Anandamide activates peripheral nociceptors in normal and arthritic rat knee joints. British Journal de Pharmacology 132: 3: 617-621.

Helliwell-RJA. McLatchie-LM. Clarke-M. Winter-J. Bevan-S. McIntyre-P (1998) Capsaicin sensitivity is associated with expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neuroscience Lett.* 250: 3: 177-180.

5 Holzer, P. (1991) Capsaicin: Cellular targets, Mechanisms of Action and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacological reviews* 43: 2: 143-201.

Hwang-SW. Cho-H. Kwak-J. Lee-SY. Kang-CJ. Jung-J. Cho-S. Min-KH. Suh-YG. Kim-D. Oh-U. (2000) Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: Endogenous capsaicin-like substances. *PNAS* 97: 11: 6155-6160.

10 Mezey-E. Toth-ZE. Cortright-DN. Arzubi-MK. Krause-JE. Elde-R. Guo-A. Blumberg-PM. Szallasi-A (2000) Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *PNAS* 97: 7: 3655-3660.

15 Nozawa-Y. Nishihara-K. Yamamoto-A. Nakano-M. Ajioka-H. Matsuura-N. (2001) Distribution and characterization of vanilloid receptors in the rat stomach. *Neuroscience Letters* 309: 1: 33-36.

Olah-Z. Karai-L. Iadarola-MJ. (2001) Anandamide activates vanilloid receptor 1 (VR1) at acidic pH in dorsal root ganglia neurons and cells ectopically expressing VR1. *Journal of Biological Chemistry* 276: 33, 31163-31170.

25 Onozawa-K. Nakamura-A. Tsutsumi-S. Yao-J. Ishikawa-R. Kohama-K. (2000) Tissue distribution of capsaicin receptor in the various organs of rats. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Phys.-Biol. Sci.* 76: 5: 68-72.

Premkumar-LS. Ahern-GP. (2000) Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature (Londres)* 408: 6815: 985-990.

30 Singh-LK. Pang-X. Alexacos-N. Letourneau-R. Theoharides-TC. (1999) Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin,

and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav. Immun.* 13: 3: 225-239.

Szallasi, A. Blumberg-PM (1996) Vanilloid receptors: New insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 68: 195-208.

Szallasi-A. Blumberg-PM. (1999) Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 51: 2: 159-211.

Szabo-T. Wang-J. Gonzalez-A. Keddi-N. Lile-J. Treanor-J. Blumberg-PM. (2000). Pharmacological characterization of the human vanilloid receptor type-1 (hVR1). *Society for Neuroscience Abstracts.* 26: 1-2: 634.18.

Tominaga, M., Caterina, M. J., Malmberg, A. B., Rosen, T. A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B. E., Basbaum, A. I., and Julius, D., (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531-543.

Yiangou-Y. Facer-P. Dyer-NHC. Chan-CLH. Knowles-C. Williams-NS. Anand-P. (2001) Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet (North American Edition)* 357: 9265: 1338-1339.

Yiangou-Y. Facer-P. Ford-A. Brady-C. Wiseman-O. Fowler-CJ. Anand-P. (2001) Capsaicin receptor VR1 and ATP-gated ion channel P2X3 in human urinary bladder. *BJU International* 87: 9: 774-779.

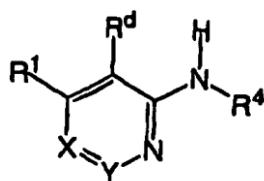
Wang-H. Bian-D. Zhu-D. Zajic-G. Loeloff-R. Lile-J. Wild-K. Treanor-J. Curran-E. (2000) Inflammation-induced upregulation of VR1 in rat spinal cord and DRG correlates with enhanced nociceptive processing. *Society for Neuroscience Abstracts* 26: 1-2: 632.15.

Sumario

La presente invención comprende una nueva clase de compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por el receptor vaniloide y otras enfermedades, tales como dolor inflamatorio o neuropático y enfermedades que implican la función de los nervios sensoriales tales como asma, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, incontinencia urinaria, migraña y psoriasis. En particular, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable, psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga. Por consiguiente, la invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor vaniloide, tales como dolor inflamatorio o neuropático, asma, artritis

reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del
 intestino, incontinencia urinaria, migraña y enfermedades de
 psoriasis, usando los compuestos y las composiciones de la
 invención, y productos intermedios y procedimientos útiles para
 la preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se representan mediante la
 siguiente estructura general:

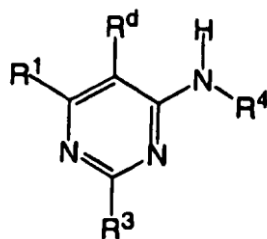


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que
 R^1 , R^4 , R^d , X e Y se definen en las reivindicaciones.

El documento WO 02/36586 describe derivados de 2-
 aminopirimidina útiles como antagonistas del canal de calcio de
 tipo N para el tratamiento del dolor.

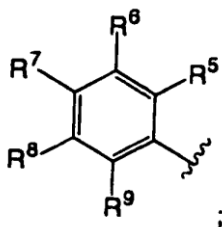
Las realizaciones de la invención son:

1. Un compuesto que tiene la estructura:



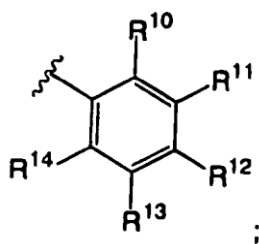
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es



R^3 es, independientemente, en cada caso, H, halógeno, NH-
 alquilo C_{1-3} , -N(alquil C_{1-3})alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es



R^5 es independientemente, en cada caso, R^f , R^g , halógeno, nitro, ciano, $-OR^e$, $-OR^g$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f , naftilo, $-CO_2R^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=O)NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$, $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil\ C_{1-8}$ - OR^f , $-alquil\ C_{1-6}$ - NR^aR^f , $-S(=O)_nR^e$, $-S(=O)_2$ - NR^aR^f , $-NR^aS(=O)_2R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^5 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S, sustituido con 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^6 es H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-4} , $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-NR^aR^a$, $-NR^a$ -haloalquilo C_{1-4} , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-alquil\ C_{1-8}$ - OR^a , $-alquil\ C_{1-6}$ - NR^aR^a , $-S$ (alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^7 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-4} , $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-NR^aR^a$, $-NR^a$ -haloalquilo C_{1-4} , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-alquil\ C_{1-8}$ - OR^a , $-alquil\ C_{1-6}$ - NR^aR^a o $-S$ (alquilo C_{1-6}); o R^7 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} ;

R^8 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a , -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} , o R^8 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^9 es independientemente, en cada caso, R^f , R^g , halógeno, nitro, ciano, - OR^e , - OR^g , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^f , -O-alquil C_{2-6} - OR^f , - NR^aR^f , - NR^aR^g , - NR^f -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , - NR^f -alquil C_{2-6} - OR^f , naftilo, - CO_2R^e , - $C(=O)R^e$, - $C(=O)-NR^aR^f$, - $C(=O)-NR^aR^g$, - $NR^fC(=O)R^e$, - $NR^fC(=O)R^g$, - $NR^fC(=O)NR^aR^f$, - $NR^fCO_2R^e$, -alquil C_{1-8} - OR^f , -alquil C_{1-6} - NR^aR^f , - $S(=O)_nR^e$, - $S(=O)_2NR^aR^f$, - $NR^aS(=O)_2R^e$, - $OC(=O)NR^aR^f$, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} ; en el que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-haloalquilo C_{1-4} , O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6});

o bien

R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la

combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f; o R¹⁰ y R¹¹ juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f; o R¹⁰ y R¹¹ juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^e, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f y el puente está sustituido adicionalmente con 0 ó 1 sustituyente seleccionado de R^e, oxo, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil

$C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 NR^aR^f , $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-}
 5 $6-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$; y

R^{12} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-$
 $C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-$
 $C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-$
 10 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil C_{2-}
 $6-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 15 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{12}
 es una anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de
 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene
 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo
 20 está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo
 heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que
 contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que
 los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2
 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3
 25 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno,
 ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$,
 $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-}
 30 8), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{12}

es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; en el que si R¹³ es CF₃, entonces R¹² no es F;

o

R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f; o R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -

$S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f ; o R^{11} y R^{12} juntos forman un puente $-R^{11}-R^{12}-$ seleccionado de $-O-C-C-O-$, $N-C-C-C-$ y $-N=C-C=C-$, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f ; y

R^{10} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{10} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno,

- ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$;
- R^{13} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{13} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo

5 está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

30 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -

$N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{14} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{14} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$;

R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} ;

R^b es un heterociclo seleccionado del grupo de tiofeno,
 pirrol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-
 tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol,
 isotiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3,4-
 5 oxatriazol, 1,2,3,4-tiatrizol, 1H-1,2,3,4-tetrazol, 1,2,3,5-
 oxatriazol, 1,2,3,5-tiatrizol, furano, imidazol-1-ilo,
 imidazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo,
 isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo,
 tiolano, pirrolidina, tetrahidrofurano, 4,5-dihidrotiofeno, 2-
 10 pirrolina, 4,5-dihidrofurano, piridazina, pirimidina, pirazina,
 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina,
 piridina, 2H-3,4,5,6-tetrahidropirano, tiano, 1,2-
 diazaperhidroína, 1,3-diazaperhidroína, piperazina, 1,3-
 oxazaperhidroína, morfolina, 1,3-tiazaperhidroína, 1,4-
 15 tiazaperhidroína, piperidina, 2H-3,4-dihidropirano, 2,3-
 dihidro-4H-tiopirano, 1,4,5,6-tetrahidropiridina, 2H-5,6-
 dihidropirano, 2,3-dihidro-6H-tiopirano, 1,2,5,6-
 tetrahidropiridina, 3,4,5,6-tetrahidropiridina, 4H-pirano, 4H-
 tiopirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-ditiano, 1,4-dioxano, 1,4-
 20 oxatiano, 1,2-oxazolidina, 1,2-tiazolidina, pirazolidina, 1,3-
 oxazolidina, 1,3-tiazolidina, imidazolidina, 1,2,4-
 oxadiazolidina, 1,3,4-oxadiazolidina, 1,2,4-tiadiazolidina,
 1,3,4-tiadiazolidina, 1,2,4-triazolidina, 2-imidazolina, 3-
 imidazolina, 2-pirazolina, 4-imidazolina, 2,3-dihidroisotiazol,
 25 4,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisotiazol, 2,5-dihidroisoxazol,
 2,5-dihidroisotiazol, 2,3-dihidroisoxazol, 4,5-dihidrooxazol,
 2,3-dihidrooxazol, 2,5-dihidrooxazol, 4,5-dihidrotiazol, 2,3-
 dihidrotiazol, 2,5-dihidrotiazol, 1,3,4-oxatiazolidina, 1,4,2-
 oxatiazolidina, 2,3-dihidro-1H-[1,2,3]triazol, 2,5-dihidro-1H-
 30 [1,2,3]triazol, 4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazol, 2,3-dihidro-1H-
 [1,2,4]triazol, 4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol, 2,3-dihidro-
 [1,2,4]oxadiazol, 2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol, 4,5-dihidro-
 [1,2,4]tiadiazol, 2,3-dihidro-[1,2,4]tidiazol, 2,5-dihidro-
 [1,2,4]tiadiazol, 4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol, 2,5-dihidro-

	[1,2,4]oxadiazol,	2,3-dihidro[1,2,4]oxadiazol,	4,5-dihidro-
	[1,2,4]oxadiazol,	2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,3-dihidro-
	[1,2,4]tiadiazol,	4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,3-dihidro-
	[1,3,4]oxadiazol,	2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol,	
5	[1,4,2]oxatiazol,	[1,3,4]oxatiazol,	1,3,5-triazaperhidroína,
	1,2,4-triazaperhidroína,	1,4,2-ditiazaperhidroína,	1,4,2-
	dioxazaperhidroína,	1,3,5-oxadiazaperhidroína,	1,2,5-
	oxadiazaperhidroína,	1,3,4-tiadiazaperhidroína,	1,3,5-
	tiadiazaperhidroína,	1,2,5-tiadiazaperhidroína,	1,3,4-
10	oxadiazaperhidroína,	1,4,3-oxatiazaperhidroína,	1,4,2-
	oxatiazaperhidroína,	1,4,5,6-tetrahidropiridazina,	1,2,3,4-
	tetrahidropiridazina,	1,2,3,6-tetrahidropiridazina,	1,2,5,6-
	tetrahidropirimidina,	1,2,3,4-tetrahidropirimidina,	1,4,5,6-
	tetrahidropirimidina,	1,2,3,6-tetrahidropirazina,	1,2,3,4-
15	tetrahidropirazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina,	5,6-dihidro-
	2H-[1,2]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,2]oxazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2]tiazina,	5,6-dihidro-2H-
	[1,2]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,2]tiazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,	5,6-dihidro-4H-
20	[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,4]oxazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,	5,6-dihidro-4H-
	[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
25	[1,4]tiazina,	1,2,3,6-tetrahidro-[1,2,4]triazina,	1,2,3,4-
	tetrahidro[1,2,4]triazina,	1,2,3,4-tetrahidro-[1,3,5]triazina,	
	2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina,	1,4,5,6-tetrahidro-	
	[1,2,4]triazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]dioxazina,	5,6-dihidro-
	[1,4,2]dioxazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]ditiazina,	2,3-dihidro-
30	[1,4,2]dioxazina,	3,4-dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina,	3,6-
	dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina,	3,4-dihidro-2H-[1,3,5]oxadiazina,	
	3,6-dihidro-2H-[1,3,5]oxadiazina,	5,6-dihidro-2H-	
	[1,2,5]oxadiazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2,5]oxadiazina,	3,4-
	dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina,	

3,4-dihidro-2H-[1,3,5]tiadiazina, 3,6-dihidro-2H-[1,3,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-4H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-2H[1,2,3]oxadiazina, 3,6-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina, 5,6-dihidro-4H-[1,3,4]oxadiazina, 3,4-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina, 5,6-dihidro-2H-[1,2,3]tiadiazina, 3,6-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-4H-[1,3,4]tiadiazina, 3,4-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-[1,4,3]oxatiazina, 5,6-dihidro-[1,4,2]oxatiazina, 2,3-dihidro[1,4,3]oxatiazina, 2,3-dihidro-[1,4,2]oxatiazina, 4,5-dihidropiridina, 1,6-dihidropiridina, 5,6-dihidropiridina, 2H-pirano, 2H-tiopirano, 3,6-dihidropiridina, 2,3-dihidropiridazina, 2,5-dihidropiridazina, 4,5-dihidropiridazina, 1,2-dihidropiridazina, 2,3-dihidropirimidina, 2,5-dihidropirimidina, 5,6-dihidropirimidina, 3,6-dihidropirimidina, 4,5-dihidropirazina, 5,6-dihidropirazina, 3,6-dihidropirazina, 4,5-dihidropirazina, 1,4-dihidropirazina, 1,4-ditiopirano, 1,4-dioxina, 2H-1,2-oxazina, 6H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 4H-1,3-oxazina, 6H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 4H-1,4-oxazina, 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-tiazina, 4H-1,2-tiazina, 6H-1,3-tiazina, 4H-1,4-tiazina, 2H-1,2-tiazina, 6H-1,2-tiazina, 1,4-oxatiopirano, 2H,5H-1,2,3-triazina, 1H,4H-1,2,3-triazina, 4,5-dihidro-1,2,3-triazina, 1H,6H-1,2,3-triazina, 1,2-dihidro-1,2,3-triazina, 2,3-dihidro-1,2,4-triazina, 3H,6H-1,2,4-triazina, 1H,6H-1,2,4-triazina, 3,4-dihidro-1,2,4-triazina, 1H,4H-1,2,4-triazina, 5,6-dihidro-1,2,4-triazina, 4,5-dihidro-1,2,4-triazina, 2H,5H-1,2,4-triazina, 1,2-dihidro-1,2,4-triazina, 1H,4H-1,3,5-triazina, 1,2-dihidro-1,3,5-triazina, 1,4,2-ditiazina, 1,4,2-dioxazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-1,3,5-oxadiazina, 6H-1,2,5-oxadiazina, 4H-1,3,4-oxadiazina, 4H-1,3,5-oxadiazina, 4H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,3,5-tiadiazina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 4H-1,3,4-tiadiazina, 4H-1,3,5-tiadiazina, 4H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 6H-1,3,4-tiadiazina, 6H-1,3,4-oxadiazina y 1,4,2-oxatiazina, en el que el heterociclo

está opcionalmente condensado de manera vecinal con un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 0, 1 ó 2 átomos seleccionados independientemente de N, O y S;

R^c es independientemente, en cada caso, fenilo sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-OR^a$ y $-NR^aR^a$; o R^c es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que no más de 2 de los miembros del anillo son O o S, en el que el heterociclo está opcionalmente condensado con un anillo de fenilo, y los átomos de carbono del heterociclo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el heterociclo o anillo de fenilo condensado está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-OR^a$ y $-NR^aR^a$;

R^d es hidrógeno o $-CH_3$;

R^e es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-9} sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; y en el que el alquilo C_{1-9} está adicionalmente sustituido con 0 ó 1 grupo seleccionado independientemente de R^g ;

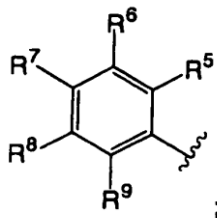
R^f es, independientemente, en cada caso, R^e o H; y

R^g es, independientemente, en cada caso, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0 ó 1 grupo oxo;

n es independientemente, en cada caso 0, 1 ó 2.

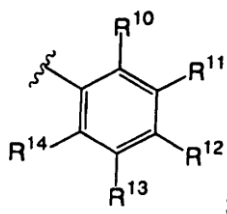
2. Un compuesto según la realización 1, en el que:

R^1 es



5

R^4 es



R^7 es alquilo C_{3-5} o haloalquilo C_{1-2} ; y

R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f ; o, alternativamente, R^{11} y R^{12} juntos forman un puente $-R^{11}-R^{12}-$ seleccionado de $-O-C-C-O-$, $-N-C-C-C-$ y $-N=C-C=C-$, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$

$S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

5 3. Un compuesto según la realización 1, en el que R^7 es alquilo C_{3-5} o haloalquilo C_{1-2} .

4. Un compuesto según la realización 1, en el que R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los
10 átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con R^e , $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f o $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

5. Un compuesto según la realización 1, en el que R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que
20 contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f o $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

6. Un compuesto según la realización 1, seleccionado de: (1H-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
30 (1H-benzotriazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

- (1*H*-indazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 5 (1*H*-indol-6-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(6-fenilpirimidin-4-il)amina;
- 10 (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2,3-dimetil-1*H*-indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 15 (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-cloroquinolin-8-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 20 (2-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]amina;
- diclorhidrato de (2-metilaminoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 25 (2-metilbenzotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2*R*)-{6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2*H*,3*H*-benzo[1,4]dioxin-2-il}metanol;
- (3*H*-benzotriazol-5-il)-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 30 (3-metilbenzo[d]isotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-2-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

- clorhidrato de [(2-morfolin-4-il)quinolin-7-il]-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 [6-(2-amino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-6-ilamina;
- 5 [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-cloropirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-4-il)amina;
- 10 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-5-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]quinolin-3-ilamina;
- 15 {1'-acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 {7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-il}metanol;
 {espiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 20 1-{3,3-dimetil-6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidroindol-1-il}etanona;
 2-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-8-ol;
 3,4-dihidro-7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-quinolin-2-ona;
- 25 clorhidrato de 4-metil-7-{[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amino}quinolin-2-ol;
 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-2-ol;
 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
- 30 benzotiazol-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(2-ciclohexilmetilamino-4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina;

benzotiazol-6-il-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]amina;
benzotiazol-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

N-{4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-benzoimidazol-2-il}acetamida;

N-{4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]benzotiazol-2-il}acetamida;

*N*⁴-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-1*H*-benzoimidazol-2,4-diamina;

*N*⁴-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-2,4-diamina;

clorhidrato de *N*⁴-benzotiazol-6-il-6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidina-2,4-diamina;

*N*⁷-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,7-diamina;

*N*⁸-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,8-diamina;

quinolin-3-il-(6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

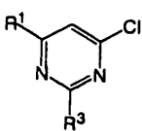
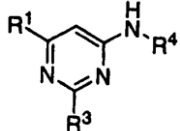
quinolin-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

quinolin-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

quinolin-8-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina; y

quinolil-7-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

7. Un método de preparación de un compuesto según la realización 1, que comprende la etapa de:

hacer reaccionar  con R⁴NH₂ para formar .

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la realización 1 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto según la realización 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea

general, migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable, psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en las regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un mamífero.

10. Uso de un compuesto según la realización 2, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático en un mamífero.

11. Uso de un compuesto según la realización 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático en un mamífero.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^3 es, independientemente, en cada caso, H, halógeno, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-3} , $-N$ (alquil C_{1-3})alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} ; en el que, cuando X es $=C(R^2)-$ e Y es $=C(R^3)-$ entonces al menos uno de R^2 y R^3 es diferente de H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^3 es halo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-3} , $-N$ (alquil C_{1-3})alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^3 es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^5 es independientemente, en cada caso, R^f , R^g , halógeno, nitro, ciano, $-OR^e$, $-OR^g$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, naftilo, $-CO_2R^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=O)NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$, $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil\ C_{1-8}-OR^f$, $-alquil\ C_{1-6}-NR^aR^f$, $-S(=O)_nR^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^aS(=O)_2R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^5 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^5 es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^5 es R^f o R^g .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^5 es independientemente, en cada caso, R^e , R^g , halógeno, nitro, ciano, $-OR^e$, $-OR^g$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, naftilo, $-CO_2R^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=O)NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$, $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil\ C_{1-8}-OR^f$, $-alquil\ C_{1-6}-NR^aR^f$, $-S(=O)_nR^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^aS(=O)_2R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^5 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene

1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a , -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a , -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6}).

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

5 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

10 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^6 es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6}); o R^7 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un sólo átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} .

20 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6}); o R^7 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6}).

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , Br, o Cl.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} acíclico o haloalquilo C_{1-4} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es independientemente, en cada caso, alquilo C_{3-5} o haloalquilo C_{1-2} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es alquilo C_{3-5} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es $-C(CH_3)_3$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^7 es $-CF_3$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^8 es

independientemente, en cada caso, H, alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₄, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C₁₋₄, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquil C₁₋₈-OR^a, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a, -S(alquilo C₁₋₆), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰, o R⁸ es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁸ es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁸ es independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₄, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C₁₋₄, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquil C₁₋₈-OR^a, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a, -S(alquilo C₁₋₆), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰, o R⁸ es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁸ es independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₄, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C₁₋₄, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquil C₁₋₈-OR^a, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a o -S(alquilo C₁₋₆).

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁸ es un anillo de

fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁸ es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

Subrealización J: En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁹ es independientemente, en cada caso, R^f, R^g, halógeno, nitro, ciano, -OR^e, -OR^g, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -NR^aR^f, -NR^aR^g, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f, naftilo, -CO₂R^e, -C(=O)R^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=O)NR^aR^g, -NR^fC(=O)R^e, -NR^fC(=O)R^g, -NR^fC(=O)NR^aR^f, -NR^fCO₂R^e, -alquil C₁₋₈-OR^f, -alquil C₁₋₆-NR^aR^f, -S(=O)_nR^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -NR^aS(=O)₂R^e, -OC(=O)NR^aR^f, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰; o R⁹ es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰; en el que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-haloalquilo C₁₋₄, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -NR^a-haloalquilo C₁₋₄, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, -alquil C₁₋₈-OR^a, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a o -S(alquilo C₁₋₆); o R⁹ es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C₁₋₂ y alquilo C₁₋₃.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁹ es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁹ es independientemente, en cada caso, R^e, R^g, halógeno, nitro,

5 ciano, $-OR^e$, $-OR^g$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-NR^aR^f$,
 $-NR^aR^g$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, naftilo, $-$
 CO_2R^e , $-C(=O)R^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=O)NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-$
 $NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$, $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil\ C_{1-8}-OR^f$, $-alquil\ C_{1-}$
 10 $6-NR^aR^f$, $-S(=O)_nR^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^aS(=O)_2R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, un
 anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo
 de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene
 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1,
 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; en
 el que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es alquilo C_{1-8} ,
 haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-O$ -haloalquilo C_{1-4} , $-O$ -alquil $C_{2-6}-$
 NR^aR^a , $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-NR^a$ -haloalquilo C_{1-4} , $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-$
 NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-alquil\ C_{1-8}-OR^a$, $-alquil\ C_{1-6}-NR^aR^a$ o $-$
 15 $S(alquilo\ C_{1-6})$; o R^9 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5
 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de
 nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2
 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
 haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} .

20 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^9 es
 independientemente, en cada caso, R^e .

25 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^9 es
 independientemente, en cada caso, R^g .

30 En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^9 es
 independientemente, en cada caso, halógeno, nitro, ciano, $-OR^e$,
 $-OR^g$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-$
 NR^f -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-CO_2R^e$, $-C(=O)R^e$, $-$
 $C(=O)NR^aR^f$, $-C(=O)NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$,
 $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil\ C_{1-8}-OR^f$, $-alquil\ C_{1-6}-NR^aR^f$, $-S(=O)_nR^e$, $-$
 $S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^aS(=O)_2R^e$ o $-OC(=O)NR^aR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^9 es independientemente, en cada caso, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^9 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un sólo átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{10} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 o 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido

con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquil C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹⁰ es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹⁰ se selecciona independientemente, en cada caso, de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -

$N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$
 y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{10} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7
 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o
 insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y
 S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y
 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o
 insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y
 S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos
 con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido
 con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo
 C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-$
 $OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-}
 8), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquil
 C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$
 y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1,
 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano,
 nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-$
 $C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil C_{2-}
 $6-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquil C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} se selecciona
 independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo
 C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$

$C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -$
 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}),$
 $-O-\text{alquil } C_{2-6}-NR^aR^a, -O-\text{alquil } C_{2-6}-OR^a, -SR^a, -S(=O)(\text{alquil } C_{1-8}),$
 $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2NR^aR^a, -$
5 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -$
 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a-\text{alquil } C_{2-6}-NR^aR^a$
10 $\text{y } -NR^a-\text{alquil } C_{2-6}-OR^a; \text{ o } R^{11} \text{ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7}$
miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o
insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y
S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y
0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o
15 $S; \text{ en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos}$
con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido
con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo
 C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -$
20 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}),$
 $-O-\text{alquil } C_{2-6}-NR^aR^a, -O-\text{alquil } C_{2-6}-OR^a, -SR^a, -S(=O)(\text{alquil } C_{1-8}),$
 $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2NR^aR^a, -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
25 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -$
 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a-\text{alquil } C_{2-6}-NR^aR^a$
 $\text{y } -NR^a-\text{alquil } C_{2-6}-OR^a; \text{ o } R^{11} \text{ es alquilo } C_{1-4} \text{ sustituido con 0, 1,}$
2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano,
nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -$
30 $C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -O-\text{alquil } C_{2-6}-NR^aR^a, -O-\text{alquil } C_{2-6}-OR^a,$
 $-SR^a, -S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2NR^aR^a, -S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -$

$N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a \text{ y } -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a; \text{ o } R^{10}$
 $\text{ y } R^{11} \text{ juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado}$
 $\text{ que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo}$
 $\text{ los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de}$
 $\text{ átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está}$
 $\text{ sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, } R^e,$
 $\text{ halógeno, ciano, nitro, } -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -$
 $C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e,$
 $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)_2R^e,$
 $-S(=O)_2NR^aR^f, -S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e, -$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -$
 $N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)_2R^e, -$
 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f, -NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f \text{ y } -NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f.$

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} se selecciona
 independientemente, en cada caso, de alquilo C_{1-8} , ciano, nitro,
 $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -$
 $C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a,$
 $-SR^a, -S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2NR^aR^a, -S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -$
 $N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a \text{ y } -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a; \text{ o } R^{11}$
 $\text{ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6,}$
 $\text{ 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1,}$
 $\text{ 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo}$
 $\text{ está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo}$
 $\text{ heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que}$
 $\text{ contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que}$
 $\text{ los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2}$

grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹⁰ y R¹¹ juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} se selecciona independientemente, en cada caso, de alquilo C_{1-8} , ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} es alquilo C_{1-4}

substituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo
 C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-$
 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-}$
 5 $8)$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$,
 $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$, $-$
 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-$
 10 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$
 y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son
 un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1,
 15 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos
 restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y
 S no sea mayor de 2, en el que el puente está substituido con 0,
 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano,
 nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-$
 20 $OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f$,
 $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 NR^aR^f , $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f\text{-alquil } C_{2-}$
 25 $6\text{-}NR^aR^f$ y $-NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son
 un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó
 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes
 30 carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea
 mayor de 2, en el que el puente está substituido con 0, 1 ó 2
 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-$
 $C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f$, $-O\text{-alquil}$

$C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 NR^aR^f , $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-}
 5 $6-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son
 un puente de 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó
 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes
 10 carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea
 mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2
 sustituyentes seleccionados de =O, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-$
 $C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil
 15 $C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 NR^aR^f , $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-}
 $6-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de
 las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son
 un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1,
 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos
 restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y
 25 S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 1
 ó 2 sustituyentes seleccionados de R^e , halógeno, ciano, nitro, $-$
 $C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil
 $C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 30 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 NR^aR^f , $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-}
 $6-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^e , $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f ; y el puente está sustituido adicionalmente con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de R^e , oxo, halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con un sustituyente seleccionado de $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{12} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{12} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$

$C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -$
 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}),$
 $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a, -SR^a, -S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}),$
 $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2NR^aR^a,$
5 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -$
 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$
y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{12} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1,
10 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -C(=O)NR^aR^a, -$
 $C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -OC(=O)NR^aR^a, -$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a,$
 $-SR^a, -S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
15 $S(=O)_2NR^aR^a, -S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -$
 $N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8}), -N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8}), -$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a, -NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; en
20 el que si R^{11} o R^{13} es CF_3 , entonces R^{12} no es F; o R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O, R^e$, halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -$
 $OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f, -O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)_2R^e, -S(=O)_2NR^aR^f,$
 $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f,$
30 $-NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -$
 $N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)_2R^e, -N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f, -NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f$ y $-NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f$; en el que cuando R^3 es NH_2 , entonces $-R^{11}\text{-}R^{12}\text{-}$ no es $-C=C-C=N-$ o cualquier versión sustituida del mismo.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{12} es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{12} se selecciona independientemente, en cada caso, de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{12} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{12} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano,

nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; en el que si R^{11} o R^{13} es CF_3 , entonces R^{12} no es F; o R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^f$ y $-NR^f\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^f$; en el que cuando R^3 es NH_2 , entonces $-R^{11}\text{-}R^{12}\text{-}$ no es $-C=C-C=N\text{-}$ o cualquier versión sustituida del mismo.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{12} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos

seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f; en el que cuando R³ es NH₂, entonces -R¹¹-R¹²- no es -C=C-C=N- o cualquier versión sustituida del mismo.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -

5

10

15

20

25

30

un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con R^e , $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f o $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f o $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2 y que el primer átomo de unión en R^{12} no sea N, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-$

$$\begin{aligned} & \text{NR}^a\text{R}^f, \quad -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(=\text{O})\text{R}^e, \quad -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e, \quad -\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^f, \quad - \\ & \text{N}(\text{R}^f)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^f, \quad -\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e, \quad -\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^f, \quad -\text{NR}^f\text{-alquil C}_{2-6}\text{-NR}^a\text{R}^f \text{ y } -\text{NR}^f\text{-alquil C}_{2-6}\text{-OR}^f. \end{aligned}$$

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} y R^{12} juntos forman un puente $-R^{11}-R^{12}-$ seleccionado de $-O-C-C-O-$, $-N-C-C-C-$ y $-N=C-C=C-$, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{11} y R^{12} juntos forman un puente $-R^{11}-R^{12}-$ seleccionado de $-O-C-C-O-$, $-N-C-C-C-$ y $-N=C-C=C-$, en el que el puente está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-OR^f$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo

C_{1-8} , $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-$
5 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$
y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{13} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7
miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o
insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y
S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y
10 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o
insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y
S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos
con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido
con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo
15 C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-$
 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$,
 $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$,
 $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-$
20 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$
y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{13} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1,
25 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano,
nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-$
 $C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$,
 $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
30 $S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-$
 $N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-$
 $N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{13} es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{13} se selecciona independientemente, en cada caso, de alquilo C_{1-8} , ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{13} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{13} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{14} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{14} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo

C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$; o R^{14} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{14} es H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{14} se selecciona independientemente, en cada caso, de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$

y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{14} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{14} es alquilo C_{1-4} substituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} es diferente de H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, al menos dos de R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} es diferente de H.

R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} .

R^b es un heterociclo seleccionado del grupo de tiofeno, pirrol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol, isotiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,4-tiatrizol, 1H-1,2,3,4-tetrazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3,5-tiatrizol, furano, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, tiolano, pirrolidina, tetrahidrofurano, 4,5-dihidrotiofeno, 2-pirrolina, 4,5-dihidrofurano, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, piridina, 2H-3,4,5,6-tetrahidropirano, tiano, 1,2-diazaperhidroína, 1,3-diazaperhidroína, piperazina, 1,3-oxazaperhidroína, morfolina, 1,3-tiazaperhidroína, 1,4-tiazaperhidroína, piperidina, 2H-3,4-dihidropirano, 2,3-dihidro-4H-tiopirano, 1,4,5,6-tetrahidropiridina, 2H-5,6-dihidropirano, 2,3-dihidro-6H-tiopirano, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, 3,4,5,6-tetrahidropiridina, 4H-pirano, 4H-tiopirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-ditiano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 1,2-oxazolidina, 1,2-tiazolidina, pirazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina, imidazolidina, 1,2,4-oxadiazolidina, 1,3,4-oxadiazolidina, 1,2,4-tiadiazolidina, 1,3,4-tiadiazolidina, 1,2,4-triazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, 2-pirazolina, 4-imidazolina, 2,3-dihidroisotiazol, 4,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisotiazol, 2,5-dihidroisoxazol, 2,5-dihidroisotiazol, 2,3-dihidroisoxazol, 4,5-dihidrooxazol, 2,3-dihidrooxazol, 2,5-dihidrooxazol, 4,5-dihidrotiazol, 2,3-dihidrotiazol, 2,5-dihidrotiazol, 1,3,4-oxatiazolidina, 1,4,2-oxatiazolidina, 2,3-dihidro-1H-[1,2,3]triazol, 2,5-dihidro-1H-

	[1,2,3]triazol,	4,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazol,	2,3-dihidro-1H-
	[1,2,4]triazol,	4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol,	2,3-dihidro-
	[1,2,4]oxadiazol,	2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol,	4,5-dihidro-
	[1,2,4]tiadiazol,	2,3-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,5-dihidro-
5	[1,2,4]tiadiazol,	4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,5-dihidro-
	[1,2,4]oxadiazol,	2,3-dihidro-[1,2,4]oxadiazol,	4,5-dihidro-
	[1,2,4]oxadiazol,	2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,3-dihidro-
	[1,2,4]tiadiazol,	4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol,	2,3-dihidro-
	[1,3,4]oxadiazol,	2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol,	
10	[1,4,2]oxatiazol,	[1,3,4]oxatiazol,	1,3,5-triazaperhidroína,
	1,2,4-triazaperhidroína,	1,4,2-ditiazaperhidroína,	1,4,2-
	dioxazaperhidroína,	1,3,5-oxadiazaperhidroína,	1,2,5-
	oxadiazaperhidroína,	1,3,4-tiadiazaperhidroína,	1,3,5-
	tiadiazaperhidroína,	1,2,5-tiadiazaperhidroína,	1,3,4-
15	oxadiazaperhidroína,	1,4,3-oxatiazaperhidroína,	1,4,2-
	oxatiazaperhidroína,	1,4,5,6-tetrahidropiridazina,	1,2,3,4-
	tetrahidropiridazina,	1,2,3,6-tetrahidropiridazina,	1,2,5,6-
	tetrahidropirimidina,	1,2,3,4-tetrahidropirimidina,	1,4,5,6-
	tetrahidropirimidina,	1,2,3,6-tetrahidropirazina,	1,2,3,4-
20	tetrahidropirazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina,	5,6-dihidro-
	2H-[1,2]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,2]oxazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2]tiazina,	5,6-dihidro-2H-
	[1,2]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,2]tiazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,	5,6-dihidro-4H-
25	[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,4]oxazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,	5,6-dihidro-4H-
	[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina,	3,4-dihidro-2H-
30	[1,4]tiazina,	1,2,3,6-tetrahidro-[1,2,4]triazina,	1,2,3,4-
	tetrahidro-[1,2,4]triazina,	1,2,3,4-tetrahidro-[1,3,5]triazina,	
	2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina,	1,4,5,6-tetrahidro-	
	[1,2,4]triazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]dioxazina,	5,6-dihidro-
	[1,4,2]dioxazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]ditiazina,	2,3-dihidro-

[1,4,2]dioxazina, 3,4-dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina, 3,6-
 dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina, 3,4-dihidro-2H-[1,3,5]oxadiazina,
 3,6-dihidro-2H-[1,3,5]oxadiazina, 5,6-dihidro-2H-
 [1,2,5]oxadiazina, 5,6-dihidro-4H-[1,2,5]oxadiazina, 3,4-
 5 dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina, 3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina,
 3,4-dihidro-2H-[1,3,5]tiadiazina, 3,6-dihidro-2H-
 [1,3,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-
 dihidro-4H-[1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-2H-[1,2,3]oxadiazina,
 3,6-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina, 5,6-dihidro-4H-
 10 [1,3,4]oxadiazina, 3,4-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina, 5,6-
 dihidro-2H-[1,2,3]tiadiazina, 3,6-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina,
 5,6-dihidro-4H-[1,3,4]tiadiazina, 3,4-dihidro-2H-
 [1,2,5]tiadiazina, 5,6-dihidro-[1,4,3]oxatiazina, 5,6-dihidro-
 [1,4,2]oxatiazina, 2,3-dihidro-[1,4,3] oxatiazina, 2,3-dihidro-
 15 [1,4,2]oxatiazina, 4,5-dihidropiridina, 1,6-dihidropiridina,
 5,6-dihidropiridina, 2H-pirano, 2H-tiopirano, 3,6-
 dihidropiridina, 2,3-dihidropiridazina, 2,5-dihidropiridazina,
 4,5-dihidropiridazina, 1,2-dihidropiridazina, 2,3-
 dihidropirimidina, 2,5-dihidropirimidina, 5,6-
 20 dihidropirimidina, 3,6-dihidropirimidina, 4,5-dihidropirazina,
 5,6-dihidropirazina, 3,6-dihidropirazina, 4,5-dihidropirazina,
 1,4-dihidropirazina, 1,4-ditiopirano, 1,4-dioxin, 2H-1,2-
 oxazina, 6H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 4H-
 1,3-oxazina, 6H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 4H-1,4-oxazina,
 25 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-tiazina, 4H-1,2-tiazina, 6H-1,3-tiazina,
 4H-1,4-tiazina, 2H-1,2-tiazina, 6H-1,2-tiazina, 1,4-
 oxatiopirano, 2H,5H-1,2,3-triazina, 1H,4H-1,2,3-triazina, 4,5-
 dihidro-1,2,3-triazina, 1H,6H-1,2,3-triazina, 1,2-dihidro-
 1,2,3-triazina, 2,3-dihidro-1,2,4-triazina, 3H,6H-1,2,4-
 30 triazina, 1H,6H-1,2,4-triazina, 3,4-dihidro-1,2,4-triazina,
 1H,4H-1,2,4-triazina, 5,6-dihidro-1,2,4-triazina, 4,5-dihidro-
 1,2,4-triazina, 2H,5H-1,2,4-triazina, 1,2-dihidro-1,2,4-
 triazina, 1H,4H-1,3,5-triazina, 1,2-dihidro-1,3,5-triazina,
 1,4,2-ditiazina, 1,4,2-dioxazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-

1,3,5-oxadiazina, 6H-1,2,5-oxadiazina, 4H-1,3,4-oxadiazina, 4H-1,3,5-oxadiazina, 4H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,3,5-tiadiazina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 4H-1,3,4-tiadiazina, 4H-1,3,5-tiadiazina, 4H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 6H-1,3,4-tiadiazina, 6H-1,3,4-oxadiazina y 1,4,2-oxatiazina, en el que el heterociclo está opcionalmente condensado de manera vecinal con un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 0, 1 ó 2 átomos seleccionados independientemente de N, O y S;

R^c es independientemente, en cada caso, fenilo sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-OR^a$ y $-NR^aR^a$; o R^c es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que no más de 2 de los miembros del anillo son O o S, en el que el heterociclo está condensado opcionalmente con un anillo de fenilo, y los átomos de carbono del heterociclo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el heterociclo o el anillo de fenilo condensado está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-OR^a$ y $-NR^aR^a$;

R^d es hidrógeno o $-CH_3$;

R^e es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-9} sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; y en el que el alquilo C_{1-9} está sustituido adicionalmente con 0 ó 1 grupo seleccionado independientemente de R^g ;

R^f es, independientemente, en cada caso, R^e o H; y

R^g es, independientemente, en cada caso, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0 ó 1 grupo oxo.

Tal como se declaró anteriormente, las realizaciones y subrealizaciones anteriores pueden usarse conjuntamente con otras realizaciones y subrealizaciones enumeradas. La siguiente tabla es una lista no exclusiva, no limitativa de algunas de las combinaciones de las realizaciones. Aunque se pretende que el siguiente conjunto de realizaciones se use con cualquiera de las realizaciones anteriores, también se considera en el que R^5 , R^6 , R^8 , R^{13} y R^{14} son todos H.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, o bien R^6 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{2-4} , halógeno, -O-alquil C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a o - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a , -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S substituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^8 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{2-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} - NR^aR^a , -O-alquil C_{2-6} - OR^a , - NR^aR^a , - NR^a -haloalquilo C_{1-4} , - NR^a -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , - NR^a -alquil C_{2-6} - OR^a , -alquil C_{1-8} - OR^a , -alquil C_{1-6} - NR^aR^a , -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} , o R^8 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene

1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R³ es halógeno, -NH₂,
 5 -NH-alquilo C₁₋₃, -N(alquil C₁₋₃)alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹⁰ es independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈),
 10 -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈),
 15 -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹⁰ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1,
 20 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a,
 25 -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -

$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{10} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$,
 5 $OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}),
 10 $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^3 es halógeno, $-NH_2$,
 15 $-NH$ -alquilo C_{1-3} , $-N$ (alquil C_{1-3})alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} .

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R^{10} es independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}),
 20 $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$,
 25 $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-OR^a$; o R^{10} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1,
 30 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 o 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2

grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R⁷ es alquilo C₁₋₅, halógeno o haloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, conjuntamente con una cualquiera de las realizaciones anteriores y siguientes, R¹⁰ y R¹¹ juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que cada uno de los átomos de carbono en la cadena está sustituido con H, =O, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -

OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, y cualquier átomo de nitrógeno en la cadena está sustituido con H, -alquil C₁₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a, -alquil C₁₋₃-C(=O)OR^a, -alquil C₁₋₃-C(=O)NR^aR^a, -alquil C₁₋₃-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₃-NR^aC(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)R^c o -alquil C₁₋₃-R^c; o

R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que cada uno de los átomos de carbono en la cadena está sustituido con H, =O, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a, y cualquier átomo de nitrógeno en la cadena está sustituido con H, -alquil C₁₋₆-OR^a, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR^aR^a, -alquil C₁₋₃-C(=O)OR^a, -alquil C₁₋₃-C(=O)NR^aR^a, -alquil C₁₋₃-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₃-NR^aC(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)R^c o -alquil C₁₋₃-R^c.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos anteriores para su uso en el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general,

migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable, psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gástricos generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, que comprenden la etapa de administrar un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores.

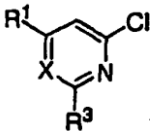
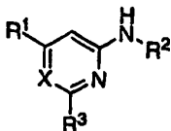
Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores para su uso como un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general,

artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable, psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga.

Otro aspecto de la invención se refiere un método de preparación de un compuesto según las realizaciones anteriores, que comprende la etapa de:

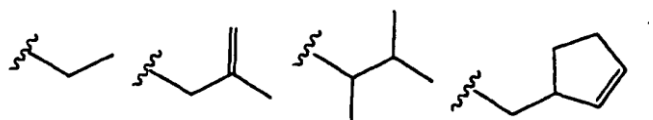
hacer reaccionar  con R_2NH_2 para formar  en el que $X = N$.

Los compuestos de esta invención pueden tener en general varios centros asimétricos y normalmente se representan en forma de mezclas racémicas. Se pretende que esta invención abarque mezclas racémicas, mezclas parcialmente racémicas y enantiómeros y diastereómeros separados.

A menos que se especifique lo contrario, se aplican las siguientes definiciones a los términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

“Alquilo $C_{\alpha-\beta w}$ ” significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación

ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres, en el que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección también pueden contener uno o dos dobles o triples enlaces. Ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitarse a lo siguiente:

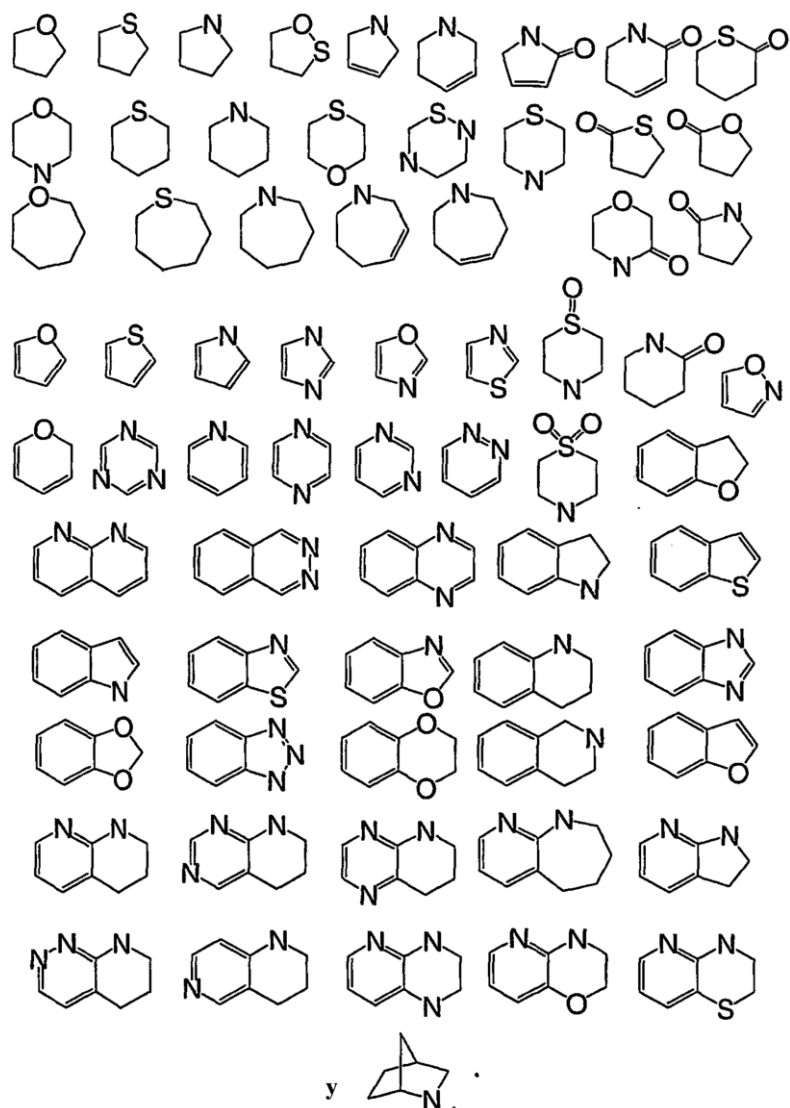


"Grupo benzo", solo o en combinación, significa el radical divalente $C_6H_4=$, una representación del cual es $-CH=CH-CH=CH-$, que cuando se une de manera vecinal a otro anillo forma un anillo de tipo benceno, por ejemplo tetrahidronaftileno, indol y similares.

"Halo" o "halógeno" significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br e I.

"Haloalquilo C_{v-w} " significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número, al menos uno, de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo se reemplaza con F, Cl, Br o I.

"Heterociclo" significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes:



"Sales farmacéuticamente aceptables" significa una sal preparada mediante medios convencionales, y que los expertos en la técnica conocen bien. Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, incluyendo pero sin limitarse a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una

función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los pares de cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxilo se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables" véase a continuación Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

"Grupo saliente" se refiere en general a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo tal como una nucleófilo de una amina, un tiol o un alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero sin limitarse a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. En el presente documento se indican los grupos saliente preferidos cuando resulta apropiado.

"Grupo protector" se refiere en general a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleofílicas, electrofílicas, de oxidación, de reducción y similares. En el presente documento se indican grupos protectores preferidos cuando sea apropiado. Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitarse a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, sililo y similares. Ejemplos de aralquilo incluyen, pero sin limitarse a, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antracenilo, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de radicales de cicloalquenilalquilo o

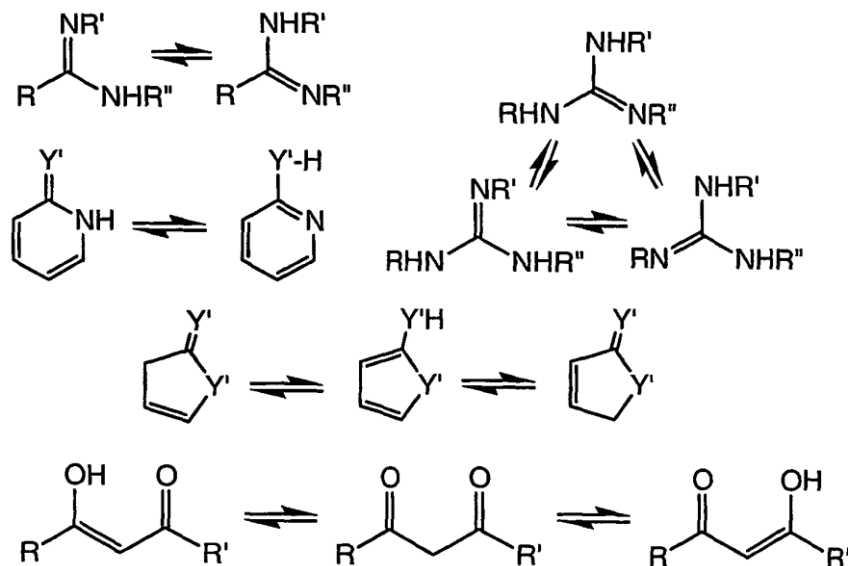
cicloalquilenilalquilo sustituido, preferiblemente tienen 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero sin limitarse a, ciclohexenilmetilo y similares. Grupos acilo, alcóxicarbonilo y aralcóxicarbonilo adecuados incluyen bencilóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, iso-butoxicarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftaloilo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, tal como puede protegerse un grupo amino primario tanto con un grupo aralquilo como con un aralcóxicarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que se unen, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en el que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de arilo y cicloalquilo contiguos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituidos, tal como nitroftalimidilo. También pueden protegerse los grupos amino frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, mediante la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino también son adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, los grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como *terc*-butilo.

Los grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Grupos protectores de sililo adecuados incluyen, pero sin limitarse a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La sililación de un grupo amino proporciona grupos mono o disililamino. La sililación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un

derivado de N,N,O-trisililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante el tratamiento con, por ejemplo, un hidróxido metálico o reactivo de fluoruro de amonio, o bien como una etapa de reacción diferenciada o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de sililación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de *terc*-butil-dimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenilmetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien los métodos para la sililación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de la química orgánica incluyendo química de aminoalcohol o éster de aminoácido/aminoácido también conocen bien los métodos para la preparación de estos derivados de amina a partir de los aminoácidos, amidas de aminoácido o ésteres de aminoácido correspondientes.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenolisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxicarbonilo mediante hidrogenolisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolventes adecuado tal como un alcohol, ácido acético, y similares o mezclas de los mismos. Puede eliminarse un grupo protector de *terc*-butoxicarbonilo utilizando un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente dando la amina libre. El grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, *terc*-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenolisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe observarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tal como amidina cíclica y acíclica y grupos guanidina, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos ($Y' = O, S, NR$), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque se nombra, describe, presenta y/o reivindica una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas se incluyan intrínsecamente en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

En esta invención también se consideran los profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente mediante la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y uso de los profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Para una discusión general de los profármacos que implican ésteres véanse Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Ejemplos de un anión de carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-

metoxibencilo), y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloioximetilo). Se han enmascarado aminos como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden con esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). También, se han enmascarado los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y su uso.

La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen el listado de especies, realizaciones y subrealizaciones usando el lenguaje "seleccionado de ... y ..." y "es ... o ..." (haciendo referencia a veces a grupos de Markush). Cuando se usa este lenguaje en esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, se pretende que se incluya el grupo como un todo, o cualquier miembro único del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de este lenguaje es meramente para abreviar y no se pretende de ninguna manera que limite la eliminación de los subgrupos o elementos individuales cuando sea necesario.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención.

Las realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones.

Sección experimental

General

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes se expresan en peso y las temperaturas se expresan en grados centígrados a menos que se indique lo contrario. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN que concuerdan con sus estructuras asignadas.

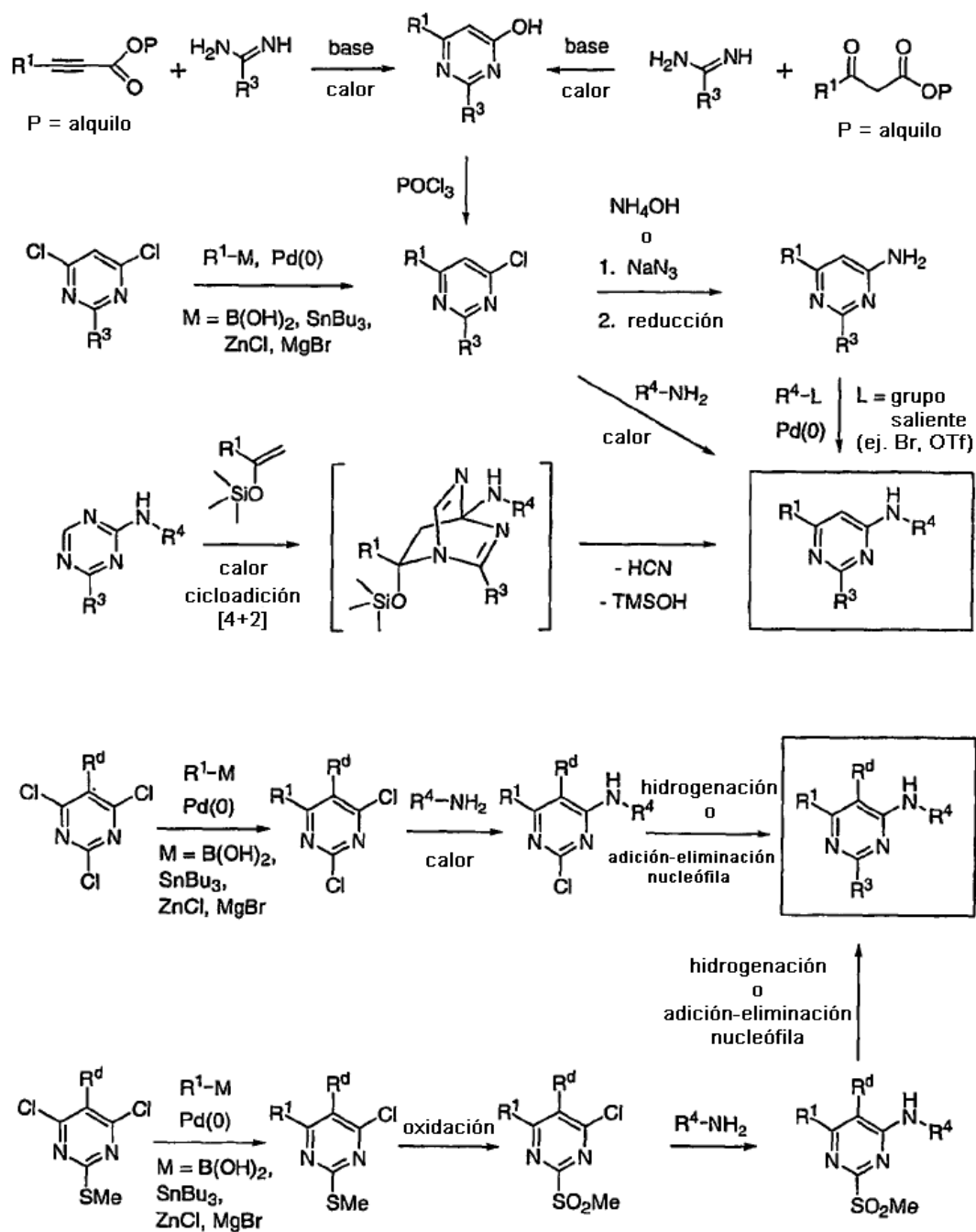
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Buchi y no están corregidos. Los datos de los espectros de masas se determinaron mediante la técnica de ionización por electropulverización. Se purificaron todos los ejemplos hasta una pureza >95% tal como se determinó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. A menos que se indique lo contrario, las reacciones se ejecutaron a temperatura ambiente. Las reacciones en microondas se llevaron a cabo usando un aparato Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Upssala, Suecia).

Se usan las siguientes abreviaturas:

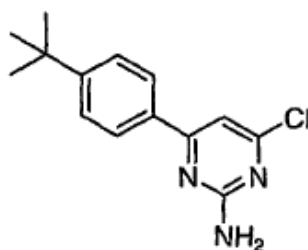
ac. -	acuoso
BINAP -	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
salmuera-	NaCl acuoso saturado
conc. -	concentrado
DMF -	N,N-dimetilformamida
Et ₂ O -	dietil éter
BSA-	N,O-bis(trimetilsilil)acetamida
BSTFA-	N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida
NMP	N-metil-pirrolidinona
EtOAc -	acetato de etilo
EtOH -	alcohol etílico
h -	hora
min. -	minutos
MeOH -	alcohol metílico
sat. -	saturado
THF -	tetrahidrofurano
CCF-	cromatografía en capa fina

Esquema I

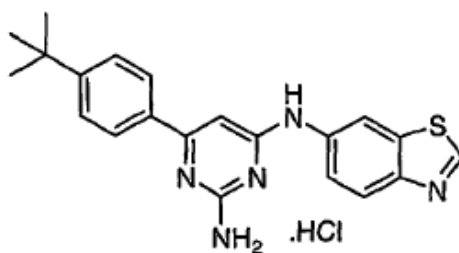
Esquemas genéricos para la preparación del núcleo de pirimidina:



Ejemplo 1



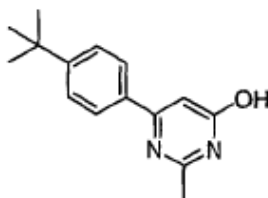
(a) **4-(4-*tert*-Butilfenil)-6-cloropirimidin-2-ilamina.** A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,88 g, 5,4 mmoles, Lancaster) en CH₃CN (35 ml), se le añadieron ácido 4-*tert*-butilfenilborónico (0,80 g, 4,5 mmoles, Aldrich) y Pd(PPh₃)₄ (0,26 g, 0,23 mmoles, Aldrich). Se añadió una disolución de Na₂CO₃ al 10% (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 10 h bajo una atmósfera de N₂. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se recogió la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró la disolución y entonces se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto, y una cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano:EtOAc (3:1) dio el producto deseado como un aceite transparente. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 262 (M+1).



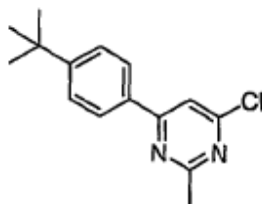
(b) **Clorhidrato de N⁴-benzotiazol-6-il-6-(4-*tert*-butilfenil)-pirimidina-2,4-diamina.** A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía 4-(4-*tert*-butilfenil)-6-cloropirimidin-2-ilamina (0,16 g, 0,59 mmoles), se le añadieron 6-amino-benzotiazol (0,11 g, 0,71 mmoles, Lancaster) y EtOH (8 ml). Se calentó la disolución a reflujo durante 20 h bajo una atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla a vacío y se recogió el residuo en una mezcla de disolventes (20 ml, 1:1 de MeOH:CH₂Cl₂). Se filtró la

disolución y entonces se concentró a vacío para proporcionar el producto (50 mg, 23%) como un sólido de color blanco. Se consiguió la formación de la sal clorhidrato redisolviendo el producto sólido (50 mg, 0,13 mmoles) en una mezcla de disolventes (8 ml, MeOH:CH₂Cl₂, 1:1 v/v), añadiendo una disolución de HCl (0,14 ml, 0,14 mmoles, 1,0 N en Et₂O, Aldrich), y concentrando la disolución a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. P.f.: 220-222°C. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 376 (M+1).

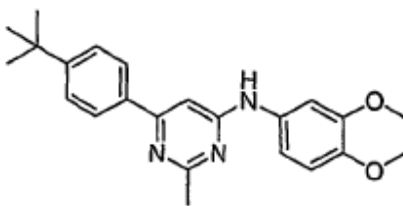
Ejemplo 2



(a) 6-(4-*tert*-Butilfenil)-2-metilpirimidin-4-ol. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 3-(4-*tert*-butilfenil)prop-2-inoato de etilo (1,5 g, 6,5 mmoles), EtOH (50 ml), clorhidrato de acetamidina (1,5 g, 16 mmoles, Aldrich) y etóxido de sodio (1,6 g, 23 mmoles, Aldrich). Se calentó la disolución resultante a reflujo bajo N₂ durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C, se eliminó el disolvente a vacío, y se trató el residuo con EtOAc (100 ml) y agua (25 ml). Se acidificó la mezcla hasta pH ~4,0 con HCl 2 N. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente escalonado, hexano/EtOAc 1:1, luego hexano/EtOAc/MeOH 20:20:1) proporcionó el producto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 243 (M+1).

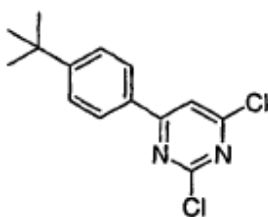


(b) **6-(4-*tert*-Butilfenil)-4-cloro-2-metilpirimidina.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 6-(4-*tert*-butilfenil)-2-metilpirimidin-4-ol (0,15 g, 0,62 mmoles) y oxiclورو de fósforo (8,0 ml, 86 mmoles, Aldrich). Se calentó la disolución resultante a reflujo bajo N₂ durante 3 h. Se concentró la disolución a vacío para proporcionar el producto del título como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 261 (M+1).

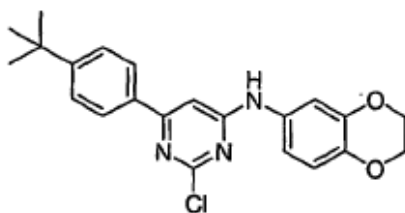


(c) **[6-(4-*tert*-Butilfenil)-2-metilpirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)amina.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 6-(4-(*tert*-butilfenil)-4-cloro-2-metilpirimidina (0,14 g, 0,60 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió 1,4-benzodioxano-6-amina (0,11 g, 0,72 mmoles, Aldrich). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo bajo N₂ durante 5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 3:1) para proporcionar el producto del título como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 376 (M+1).

Ejemplo 3



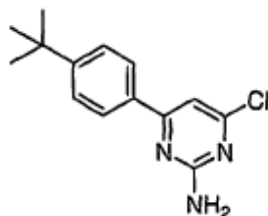
(a) **6-(4-*tert*-Butilfenil)-2,4-dicloropirimidina**. (Análogo a los procedimientos de Finch, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 9, 1193; Gong, Y. *Synlett* **2000**, 6, 829). A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 2,4,6-tricloropirimidina (26 g, 0,14 moles, Aldrich) en CH₃CN (100 ml) se le añadieron ácido 4-*tert*-butilfenilborónico (7,2 g, 40 mmoles, Aldrich) y Pd(PPh₃)₄ (1,4 g, 1,2 mmoles, Aldrich). Se trató la mezcla con Na₂CO₃ ac. al 10% (60 ml), entonces se agitó magnéticamente bajo N₂ a 90°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (80 ml), CH₃CN (50 ml) y agua (50 ml). Se dejó enfriar la mezcla hasta 25°C y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se disolvió el precipitado en CH₂Cl₂ (140 ml), se lavó con NaCl sat. (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 6:1) proporcionó el producto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 281 (M+1).



(b) **[6-(4-*tert*-Butilfenil)-2-cloropirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)amina**. (Análogo al procedimiento de Abdel-Fattah, A. *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, 11, 412). A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 6-(4-*tert*-butilfenil)-2,4-dicloropirimidina (3,0 g, 11 mmoles) en EtOH/1,4-dioxano 1:1 (100 ml) se le añadió 1,4-benzodioxano-6-amina (1,3 g, 8,6 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante la noche y se eliminó el disolvente a

vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 6:1) proporcionó el producto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) m/z : 396 (M+1).

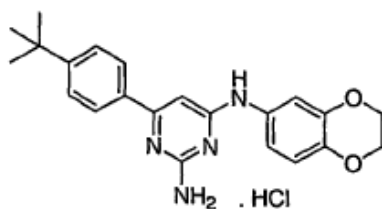
5

Ejemplo 4

(a) 6-(4-*tert*-Butilfenil)-4-cloropirimidina-2-ilamina. A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 4,6-dicloro-2-aminopirimidina (0,87 g, 5,4 mmoles, Aldrich) en 35 ml de CH₃CN se le añadieron ácido 4-*tert*-butilfenilborónico (0,80 g, 4,5 mmoles, Aldrich) y Pd(PPh₃)₄ (0,26 g, 0,23 mmoles, Aldrich). Se añadió Na₂CO₃ ac. al 10% (20 ml) y se agitó la mezcla bajo N₂ a 90°C durante la noche. Se recogió la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc (3:1) dio el producto deseado como un aceite transparente. EM (ESI, ión pos.) m/z : 262 (M+1).

10

15



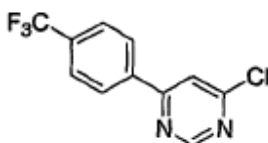
(b) Clorhidrato de [2-amino-6-(4-*tert*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)amina. A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 6-(4-*tert*-butilfenil)-4-cloropirimidin-2-ilamina (0,16 g, 0,59 mmoles) en EtOH (8 ml), se le añadió 1,4-benzodioxano-6-amina (0,11 g, 0,71 mmoles, Aldrich). La disolución se sometió a reflujo durante 8 h y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 10:10:1) proporcionó el compuesto del título como una base

20

25

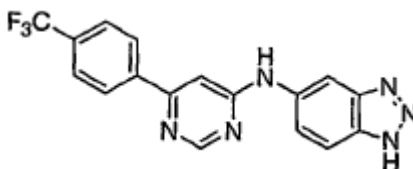
libre (0,13 g, 57%). Se preparó la sal clorhidrato disolviendo la base libre (0,13 g, 0,35 mmoles) en MeOH (8 ml). A la disolución se le añadió HCl (0,35 ml, 0,35 mmoles, HCl 1,0 M en Et₂O, Aldrich), se agitó la mezcla a 25°C durante 10 min., y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto del título. P.f.: 221-224°C. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 377 (M+1).

Ejemplo 5



(a) 4-Cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina.

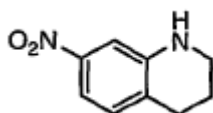
A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 4,6-dicloropirimidina (14 g, 95 mmoles, Aldrich), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (6,0 g, 32 mmoles, Aldrich), acetonitrilo (95 ml) y carbonato de sodio ac. 1 M (95 ml). Se desoxigenó la mezcla burbujeando con N₂ durante 15 min. Se añadió el catalizador, Pd(PPh₃)₄ (1,9 g, 1,6 mmoles, Strem), y se calentó la mezcla amarilla a 80°C durante 15 h. Tras enfriar hasta 25°C, se concentró la disolución para eliminar el acetonitrilo. Se diluyó la disolución con NaHCO₃ ac. y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 1,5% hasta el 10% de disolución de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 259 (M+1).



(b) (1H-Benzotriazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina.

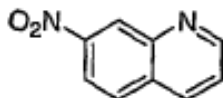
Se calentó una mezcla de 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina (0,10 g, 0,39 mmoles), 5-aminobenzotriazol (0,052 g, 0,39 mmoles, Lancaster) y etanol (1 ml) en un horno de microondas a 180°C durante 20 min. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 30% hasta el 70% de disolución de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 357 (M+1).

Ejemplo 6



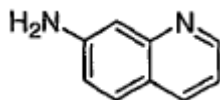
(a) 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Se añadió 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (19 ml, 0,15 moles, Aldrich) gota a gota en H₂SO₄ conc. (54 ml) con agitación durante 30 min. a 0°C. A la disolución se le añadió entonces gota a gota con agitación una mezcla de H₂SO₄ conc. (30 ml) y HNO₃ al 90% (6,4 ml, 0,17 moles) durante aproximadamente 2,5 h mientras que se mantenía la temperatura de la reacción interna a 5-10°C enfriando con un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h y se dejó calentar lentamente hasta 25°C. Entonces se añadió la mezcla a hielo picado (~1 l) y se trató con KOH sólido, con agitación, hasta que se alcanzó pH 8. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el filtrado con EtOAc (1,5 l). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 500 ml), se combinaron las fases de EtOAc, se lavaron con NaOH 1 N (1 l) y NaCl sat. (500 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 8:1) proporcionó el compuesto del título como

cristales de color naranja brillante. EM (ESI, ión pos.) m/z : 179 (M+1).

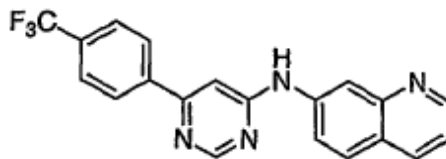


(b) 7-Nitroquinolina. Se agitó una disolución de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4,0 g, 22 mmoles) en diclorometano (500 ml) a 25°C y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (10 g, 44 mmoles, Aldrich) en porciones.

Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 1 h, entonces se filtró y se lavó la torta de filtración con diclorometano. Se concentró el filtrado dando un sólido de color marrón (4,4 g). Se disolvió el producto bruto en EtOAc caliente (200 ml), se trató con carbón decolorante (1 g), se filtró a través de Celite® y se concentró. La recrystalización en EtOAc proporcionó el producto del título como un sólido de color naranja tostado. La purificación de las aguas de cristalización concentradas mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25% enhexano) proporcionó una cantidad adicional del producto del título como un sólido de color blanquecino.



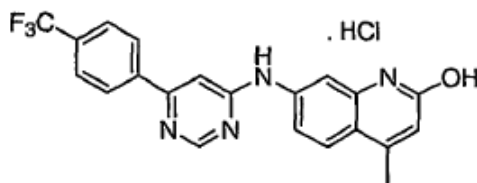
(c) 7-Quinolilamina. Se purgó una disolución de 7-nitroquinolina (3,2 g, 18 mmoles) en MeOH (200 ml) con N₂ y se trató con paladio sobre carbono al 10% (1,0 g, Aldrich). Se purgó la suspensión con H₂ y se agitó magnéticamente bajo 1 atmósfera de H₂ durante 16 h. Se purgó la mezcla con N₂, se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 5% hasta el 10% de disolución de MeOH en diclorometano proporcionó el producto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z : 145 (M+1).



(d) **Quinolil-7-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.**

A un vial de vidrio con una barra de agitación magnética se le añadieron 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,30 g, 1,2 mmoles) y 7-quinolilamina (0,17 g, 1,2 mmoles). Se agitaron los sólidos y se calentaron en un horno de microondas a 200°C durante 10 min. Se repartió el sólido resultante entre NaHCO₃ sat. (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con NaCl sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 60% enhexano), se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50% endiclorometano) y se concentró hasta obtener un sólido, que se trituyó con CH₂Cl₂/hexano 1:1 (50 ml). Se secó el sólido a vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el producto del título como un sólido de color tostado pálido. P.f.: 260°C. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 367 (M+1).

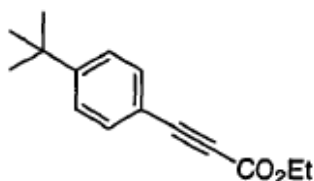
Ejemplo 7



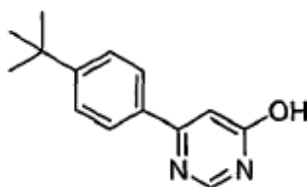
Clorhidrato de 4-metil-7-{[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amino}-quinolin-2-ol. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina, ejemplo 5(a), (150 mg, 0,58 mmoles) y carboestirilo 124 (50 mg, 0,29 mmoles, Aldrich), proporcionaron, tras recristalización en MeOH, el producto del

título como cristales de color amarillo brillante. P.f.: 373°C (con descomposición). EM (ESI, ión pos.) m/z : 397 (M+1).

Ejemplo 8

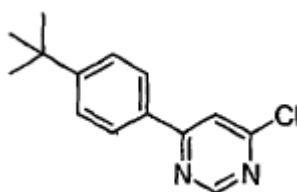


(a) 3-(4-*tert*-butilfenil)prop-2-inoato de etilo. A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una disolución de 4-*tert*-butilfenilacetileno (10 g, 64 mmoles, GFS Chemicals) en THF (150 ml) se le añadió *n*-butil-litio (40 ml, 64 mmoles, 1,6 M en hexano, Aldrich) con agitación a -78°C. Tras haberse completado la adición, se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 40 min. Entonces se dejó calentar la disolución hasta 0°C y se agitó durante 30 min. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se trató con cloroformato de etilo (6,1 ml, 64 mmoles, Aldrich). Tras agitar durante 2 h, se dejó calentar la disolución hasta 25°C y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ ac. al 5% (80 ml) y NaCl sat. (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 130 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 20:1) proporcionó el producto del título. EM (ESI, ión pos.) m/z : 231 (M+1).

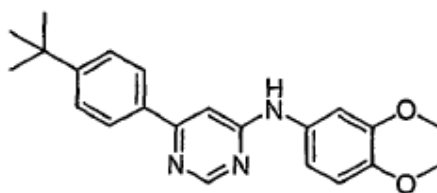


(b) 6-[4-*tert*-Butilfenil]pirimidin-4-ol. (Análogo al procedimiento de Haddach, M. J. *Fluorine Chem.* **1991**, 51, 197). A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 3-(4-*tert*-butilfenil)prop-2-inoato de etilo (1,9 g, 8,4 mmoles),

EtOH (100 ml), clorhidrato de formamidina (10 g, 0,13 moles, Aldrich) y diisopropiletilamina (22 ml, 0,13 moles, Aldrich). Se calentó la disolución a reflujo bajo N₂ durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C, se eliminó el disolvente a vacío, y se calentó el residuo a 170°C bajo N₂ durante 2 h. Se dejó enfriar el residuo hasta 25°C y se disolvió en EtOH (15 ml). Se trató la disolución con etóxido de sodio (15 ml, 21% en peso, 46 mmoles, Aldrich), entonces se calentó a reflujo bajo N₂ durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se acidificó hasta pH ~4,0 con HCl 2 N. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente escalonado, hexano/EtOAc 1:1, luego hexano/EtOAc/MeOH 20:20:1) proporcionó el producto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 229 (M+1).

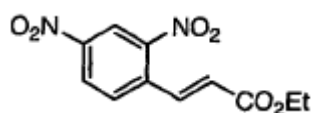


(c) 6-(4-*tert*-Butilfenil)-4-cloropirimidina. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 6-(4-*tert*-butilfenil)-pirimidin-4-ol (0,73 g, 3,2 mmoles) y oxicloruro de fósforo (25 ml, 0,27 moles, Aldrich). Se calentó la disolución resultante a reflujo bajo N₂ durante 3 h. Se concentró la disolución a vacío para proporcionar el producto del título como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 247 (M+1).

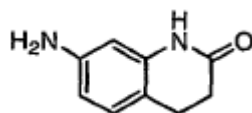


(d) **[6-(4-*terc*-Butilfenil)pirimidin-4-il-(2,3-dihidrobenzo-[1,4]dioxin-6-il)amina.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 6-(4-*terc*-butilfenil)-4-cloropirimidina (0,25 g, 1,0 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadió 1,4-benzodioxano-6-amina (0,15 g, 1,0 mmoles, Aldrich). Se calentó la disolución a reflujo bajo N₂ durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 2:1) para proporcionar el producto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 362 (M+1). P.f.: 199-202°C.

Ejemplo 9

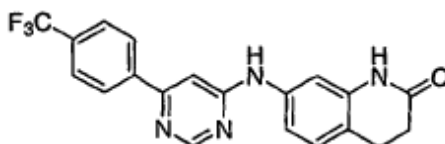


(a) **3-(2,4-Dinitrofenil)prop-2-enoato de etilo.** Se calentó una mezcla de 2,4-dinitrobenzaldehído (10 g, 51 mmoles, Avocado) y (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (17 g, 51 mmoles, Aldrich) en benceno (200 ml) a reflujo con agitación bajo N₂ durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C y se diluyó con Et₂O (500 ml). Se lavó la mezcla con agua (3 x 200 ml) y NaCl sat. (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó el producto del título como un sólido de color amarillo brillante.



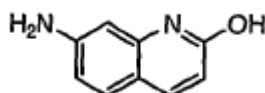
(b) **7-Amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona.** A una disolución de 3-(2,4-dinitrofenil)prop-2-enoato de etilo (10 g, 38 mmoles) en EtOH (150 ml) y ácido acético glacial (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (5,0 g, Aldrich), y se hidrogenó la mezcla en un aparato de agitación Parr a 25°C, bajo 60 psi

de H₂, durante 6 h. Se purgó la mezcla de reacción con N₂, se filtró a través de Celite® y se lavó la torta de filtración con EtOH (400 ml). Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 163 (M+1).



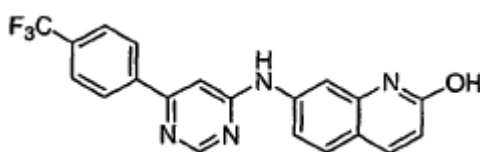
(c) 3,4-Dihidro-7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1H-quinolin-2-ona. Se agitó una mezcla de 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (3,2 g, 12 mmoles) y 7-amino-1,3,4-trihidroquinolin-2-ona (1,0 g, 6,2 mmoles) en EtOH (20 ml) a reflujo durante 4,5 h. Se dejó enfriar la suspensión resultante hasta 25°C, entonces se diluyó con EtOAc (100 ml). Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con EtOAc (30 ml) y hexano (30 ml), y se secó a vacío para proporcionar 2,9 g (97%) de clorhidrato de 7-[6-(4-(trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como un sólido de color amarillo brillante. Se repartió una parte del sólido (460 mg, 1,1 mmoles) entre EtOAc (200 ml) y NaOH 1 N (100 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (50 ml) y NaCl sat. (50 ml), entonces se secó a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5% en diclorometano) proporcionó 380 mg (90%) del producto del título como un sólido amorfo de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 385 (M+1).

Ejemplo 10



(a) 7-Aminoquinolin-2-ol. Se suspendió 7-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, ejemplo 9(b), (1,0 g, 6,2 mmoles) en 1,4-

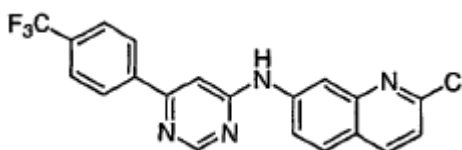
dioxano anhidro (20 ml), bajo N₂, en un matraz de fondo redondo, secado a la llama equipado con un condensador de reflujo. Se agitó magnéticamente la suspensión a 25°C y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,7 g, 7,5 mmoles, Aldrich) seguido por *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (7,6 ml, 3,1 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 105°C durante 45 min., entonces se filtró mientras estaba caliente a través de un embudo de vidrio sinterizado fino. Se concentró el filtrado a vacío, entonces se filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice (MeOH al 5% en diclorometano) y se concentró de nuevo para proporcionar 3,1 g de un sólido de color marrón. Se disolvió el sólido en HCl 1 N y se lavó con EtOAc. Se ajustó el pH de la fase acuosa a ~5 mediante la adición de NaOH 5 N y ácido acético glacial. Se saturó la disolución con NaCl y se extrajo con *n*-butanol hasta que la fase acuosa parecía estar libre de producto mediante CCF. Se concentraron los extractos de *n*-butanol combinados a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5% en diclorometano) proporcionó 180 mg (18%) del producto del título como un sólido de color naranja pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 161 (M+1).



(b) 7-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-2-ol. Se agitó una mezcla de 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,48 g, 1,9 mmoles), 7-aminoquinolin-2-ol (0,15 g, 0,94 mmoles) y EtOH (1,5 ml) y se calentó en un horno de microondas a 160°C durante 10 min. Se recogió el sólido de color amarillo brillante resultante mediante filtración y se lavó con EtOAc (30 ml) y hexano (30 ml). Se suspendió el sólido en NaOH 1 N (100 ml), se agitó vigorosamente, entonces se acidificó la suspensión hasta

pH ~5 con AcOH glacial a 0°C. Se filtró la suspensión resultante y se purificó el sólido mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente escalonado: del 5-10% de MeOH en diclorometano), se recristalizó en MeOH y diclorometano, y se secó a vacío a 80°C para proporcionar 255 mg (71%) del producto del título como cristales de color amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) m/z : 383 (M+1). P.f.: 337°C (con descomposición).

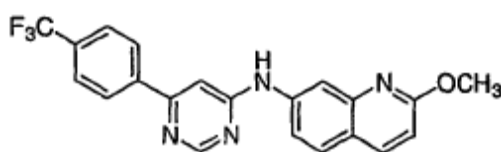
Ejemplo 11



(2-Cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. Se suspendió el clorhidrato de 7-[6-(4-(trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, ejemplo 9(c), (500 mg, 1,2 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml), bajo N₂, en un matraz de fondo redondo, secado a la llama equipado con un condensador de reflujo. Se agitó magnéticamente la suspensión a 25°C y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (350 mg, 1,5 mmoles, Aldrich) seguido por bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida (1,4 ml, 5,3 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 105°C durante 15 min., entonces se dejó enfriar hasta 25°C y se repartió entre EtOAc (150 ml) y NaHSO₃ ac. al 1% (100 ml). Se dejó reposar la emulsión resultante, y se separó la fase orgánica y se concentró a vacío hasta obtener un sólido de color marrón (1,1 g). Se trató el sólido con oxiclорuro de fósforo (10 ml, Aldrich) y se agitó en un baño de aceite a 100°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extinguió la reacción mediante una adición lenta a MeOH (200 ml), entonces se concentró a vacío. Se trató el residuo con una mezcla de NH₄OH al 30% y hielo (200 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavó el extracto orgánico combinado con NaCl sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄,

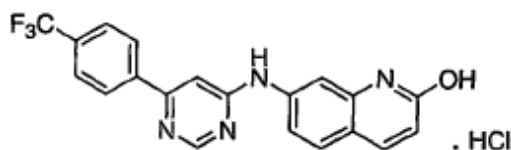
se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30% en hexano) proporcionó una mezcla del producto del título y (2-metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina (ejemplo 12), y el producto del título puro como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 401 (M+1). P.f.: 233°C.

Ejemplo 12

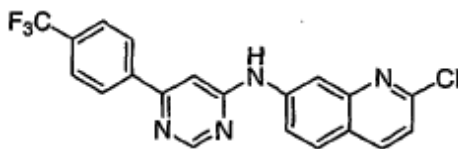


(2-Metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. Se disolvió una mezcla de (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina y (2-metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina, ejemplo 11, (210 mg) en una disolución de HCl en MeOH, preparada mediante la adición de cloruro de acetilo (5 ml) a MeOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 15 h, y se calentó a reflujo durante 2 h. Se concentró la disolución a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc (50 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), NaCl sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25% en hexano) seguida por recristalización en EtOAc y hexano, proporcionó el producto del título como cristales de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 397 (M+1). P.f.: 199°C.

Ejemplo 13

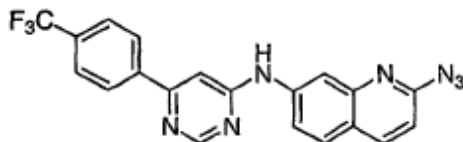


(a) **Clorhidrato de 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-2-ol.** Se suspendió el clorhidrato de 7-[6-(4-(trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, ejemplo 9(c), (1,0 g, 2,4 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (15 ml), bajo N₂, en un matraz de fondo redondo, secado a la llama equipado con un condensador de reflujo. Se agitó magnéticamente la suspensión a 25°C y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (710 mg, 3,1 mmoles, Aldrich) seguido por bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida (2,8 ml, 10,5 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 105°C durante 75 min., entonces se dejó enfriar hasta 25°C y se concentró hasta un volumen de ~5 ml. Se trató la mezcla con HCl 1 N (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó vigorosamente. Se recogió el precipitado fino resultante mediante filtración y se secó al aire para proporcionar el producto del título como un sólido de color verde tostado. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 383 (M+1).

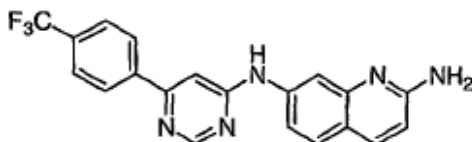


(b) **(2-Cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina.** Se agitó magnéticamente una mezcla de clorhidrato de 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-2-ol (810 mg, 1,9 mmoles) y oxiclórico de fósforo (5 ml) en un baño de aceite a 100°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C, entonces se añadió lentamente a NH₄OH al 30% (100 ml) diluido hasta 150 ml con hielo picado. Se concentró la mezcla a vacío hasta ~100 ml y se recogió el precipitado de color marrón oscuro resultante mediante filtración. Se extrajo la fase acuosa con *n*-butanol (100 ml), y se combinaron el extracto y el precipitado y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 10% hasta el 30% de

disolución de EtOAc en diclorometano proporcionó el producto del título. EM (ESI, ión pos.) m/z : 401 (M+1).



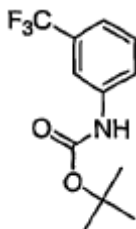
(c) **(2-Azidoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina.** Se trató una disolución de (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-amina (500 mg, 1,2 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (8 ml) con azida de sodio (810 mg, 12 mmoles) y se agitó magnéticamente en un baño de aceite a 110°C durante 18 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C y se trató con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla y se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar el producto del título. EM (ESI, ión pos.) m/z : 408 (M+1).



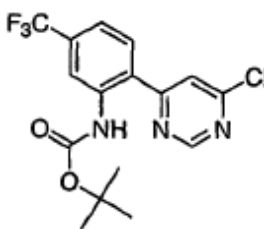
(d) **N^7 -[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,7-diamina.** Se trató una mezcla de (2-azidoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina (425 mg, 1,0 mmoles) y trifenilfosfina (330 mg, 1,3 mmoles, Aldrich) en 1,4-dioxano (30 ml) con agua (15 ml) y HCl conc. (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, entonces se concentró a vacío hasta ~15 ml. Se trató la mezcla con NaHCO_3 sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml), NaCl sat. (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con una disolución al 5% de MeOH en diclorometano seguido por una disolución al 5% de (NH_3 1 M en MeOH) en diclorometano proporcionó el producto del

título como un sólido amorfo de color amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) m/z : 382 (M+1).

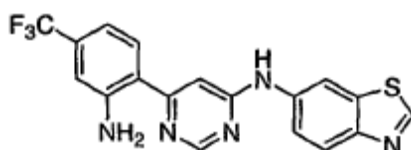
Ejemplo 14



(a) Éster *tert*-butílico del ácido (3-trifluorometilfenil)carbámico. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 3-(trifluorometil)anilina (5,0 g, 31 mmoles, Aldrich), THF (100 ml), dicarbonato de di-*tert*-butilo (20,0 g, 93 mmoles, Aldrich) y 4-(dimetilamino)piridina (0,38 g, 3,1 mmoles, Aldrich). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se añadieron K_2CO_3 (13 g, 93 mmoles) y MeOH (50 ml), y se continuó el calentamiento durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 , entonces se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró el filtrado para proporcionar un aceite de color marrón. Se disolvió el aceite en EtOAc (200 ml) y se lavó con H_2O (2 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 15% de disolución de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro que solidificó tras reposo en un sólido de color blanco. EM (ESI, ión neg.) m/z : 260 (M-1).

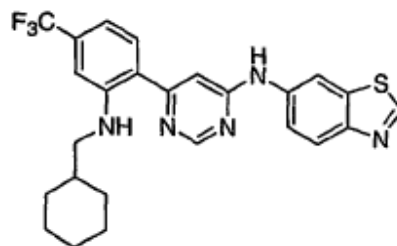


(b) **Éster *terc*-butílico del ácido [2-(6-cloropirimidin-4-il)-5-trifluorometilfenil]carbámico.** (Análogo a los procedimientos de Boisnard, S.; Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Let.* **2001**, 3, 2061-2064 y Hewawasam, P.; Meanwell, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7303). A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía éster *terc*-butílico del ácido (3-trifluorometilfenil)carbámico (2,5 g, 9,6 mmoles) en THF (100 ml) agitado a -40°C se le añadió *sec*-BuLi (17 ml, 1,3 M en ciclohexano, Aldrich) durante 10 min. Se agitó la mezcla durante 1 h a -40°C y entonces se enfrió hasta -78°C. Se añadió borato de trimetilo (4,4 ml, 38 mmoles, Aldrich) durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. a esa temperatura. Se extinguió la mezcla con KH₂PO₄ ac. y se concentró para eliminar el THF. Entonces se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar una espuma amarilla. Se disolvió la espuma en CH₃CN (30 ml) y se trató con 4,6-dicloropirimidina (4,1 g, 28 mmoles, Aldrich) seguido por una disolución de Na₂CO₃ (2,9 g, 28 mmoles) en H₂O (30 ml). Se añadió entonces tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,53 g, 0,46 mmoles, Strem) y se agitó la mezcla a 75°C durante 15 h. Tras dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a vacío para eliminar el CH₃CN y entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 10% de disolución de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 374 (M+1).



(c) **[6-(2-Amino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-benzotiazol-6-ilamina.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5 (b), el éster *terc*-butilico del ácido [2-(6-cloropirimidin-4-il)-5-trifluorometilfenil]carbámico (1,0 g, 2,7 mmoles) y 6-aminobenzotiazol (0,80 g, 5,35 mmoles, Lancaster) proporcionaron tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0,5 hasta el 3,0% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ un material bruto, que se sometió a una segunda purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 1,3% hasta el 1,4% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 388 (M+1). P.f.: 203,1-203,2°C.

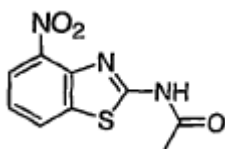
Ejemplo 15



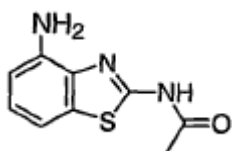
Benzotiazol-6-il-[6-(2-ciclohexilmetilamino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. A un matraz de fondo redondo de 5 ml se le añadió [6-(2-amino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-6-ilamina (0,060 g, 0,15 mmoles), 1,2-dicloroetano (1 ml), ácido acético (0,018 ml, 0,31 mmoles) y ciclohexanocarboxaldehído (0,055 ml, 0,45 mmoles, Aldrich). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,083 g, 0,39 mmoles, Aldrich) a la mezcla con agitación a 0°C y la mezcla estuvo agitándose durante 17 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (3 ml) y se extinguió con H₂O (3 ml) y NaHCO₃ sat. (7 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 20% hasta el 50% de disolución de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 484 (M+1).

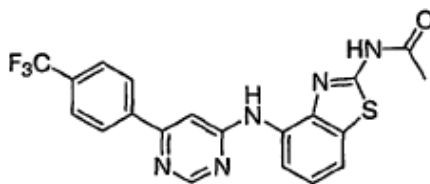
Ejemplo 16



(a) N-(4-Nitrobenzotiazol-2-il)acetamida. Se calentaron 4-nitrobenzotiazol-2-ilamina (860 mg, 4,4 mmoles, *Helv. Chim. Acta* **1940** 23, 328) y anhídrido acético (10 ml, 105 mmoles) hasta 80°C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O . Se filtró el sólido y se agitó vigorosamente con Et_2O . Se filtró de nuevo el sólido, se lavó con Et_2O y se secó a vacío para dar el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 238 (M+1).

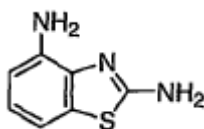


(b) N-(4-Aminobenzotiazol-2-il)acetamida. Se calentó hasta 65°C una mezcla de N-(4-nitrobenzotiazol-2-il)acetamida (840 mg, 3,5 mmoles), NH_4Cl (196 mg, 3,7 mmoles, Aldrich) y polvo de hierro (996 mg, 18 mmoles, Aldrich) en MeOH acuoso al 70% (25 ml). Tras 1 h, se filtró la mezcla de reacción mientras estaba caliente y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 3,5% de disolución de (NH_3 2 M en MeOH) en CH_2Cl_2 para dar el producto del título como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 208 (M+1).

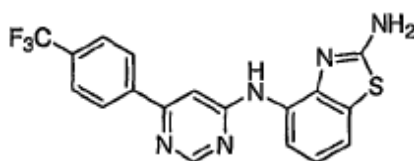


(c) **N-{4-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]benzotiazol-2-il}acetamida.** A un tubo de vidrio se le añadieron 4-cloro-6-(4-trifluoro-metilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (280 mg, 1,1 mmoles), N-(4-aminobenzotiazol-2-il)acetamida (197 mg, 0,95 mmoles), CuI (55 mg, 0,30 mmoles, Aldrich) y EtOH (2,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un horno de microondas a 160°C durante 15 min. Se decantó la disolución y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 4% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ para dar el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 430 (M+1). P.f.: > 250°C.

Ejemplo 17

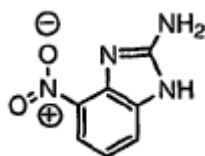


(a) **Benzotiazol-2,4-diamina.** Se preparó este compuesto según el ejemplo 16(b) usando 4-nitrobenzotiazol-2-ilamina (640 mg, 3,3 mmoles, *Helv. Chim. Acta* **1940** 23, 328), NH₄Cl (180 mg, 3,3 mmoles) y polvo de hierro (785 mg, 14 mmoles) en MeOH ac. al 75% (25 ml). Se purificó la reacción mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 5% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ para dar el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 166 (M+1).

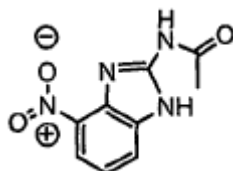


(b) ***N*⁴-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-2,4-diamina.** Se preparó este compuesto según el ejemplo 16(c) usando 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (495 mg, 1,9 mmoles), benzotiazol-2,4-diamina (320 mg, 1,9 mmoles) y CuI (102 mg, 0,5 mmoles) en isopropanol (4 ml) a 150°C. Se purificó la reacción mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 4% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ para dar el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 388 (M+1). P.f.: 225-227°C.

Ejemplo 18

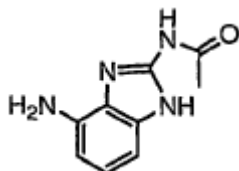


(a) **4-Nitro-1*H*-benzoimidazol-2-ilamina.** Se agitó durante 24 h una disolución de 3-nitro-1,2-fenilendiamina (0,50 g, 3,26 mmoles, Aldrich) y bromuro de cianógeno (0,38 g, 3,58 mmoles, Aldrich) en EtOH (25 ml). Se filtró el sólido resultante y se secó al aire para dar el producto del título como un sólido de color marrón rojizo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 179 (M+1).

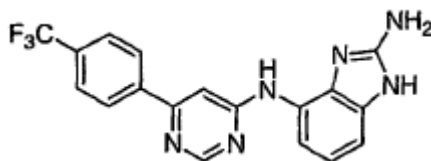


(b) ***N*-(4-Nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)acetamida.** Se calentó una mezcla de 4-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-ilamina (0,13 g, 0,73 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) a 80°C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró

el precipitado, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 221 (M+1).

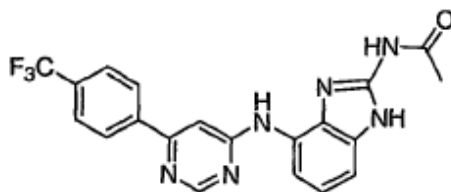


(c) **N-(4-Amino-1H-benzoimidazol-2-il)acetamida.** Una mezcla de Pd/C al 10% (0,040 g, Aldrich), N-(4-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)acetamida (0,090 g, 0,41 mmoles) y EtOH (6 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se evaporó para dar el producto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 191 (M+1).



(d) **N⁴-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-1H-benzoimidazol-2,4-diamina.** Se calentó una disolución de N-(4-amino-1H-benzoimidazol-2-il)acetamida (0,067 g, 0,35 mmoles) y 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,103 g, 0,41 mmoles) en EtOH (2 ml) en un horno de microondas a 175°C con agitación durante 15 min. Se filtró el precipitado de color amarillo resultante y se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, con una fase móvil de TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente desde el 10% de CH₃CN hasta el 90% durante 20 min.) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, EM (ESI, ión pos.) m/z : 371 (M+1).

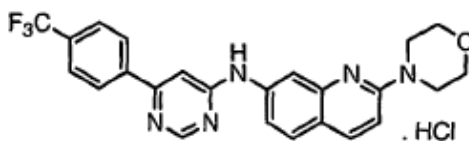
Ejemplo 19



N-{4-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1H-

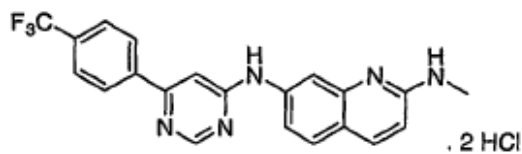
benzoimidazol-2-il}acetamida. Se aisló el compuesto del
título a partir de una de las fracciones de la
purificación por HPLC preparativa del ejemplo 18(d) y se
volvió a purificar mediante HPLC preparativa (columna C8,
con una fase móvil de TFA al 0,1% en CH₃CN/H₂O, gradiente
desde el 20% de CH₃CN hasta el 80% durante 20 min.) para
dar un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 413
(M+1).

Ejemplo 20



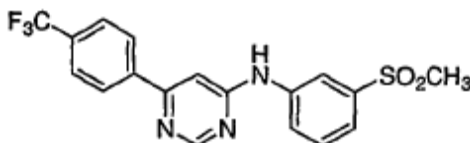
Clorhidrato de [(2-morfolin-4-il)quinolin-7-il]-[6-(4-
trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. Se agitó una
disolución de (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-
trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina, ejemplo 13(b), (150
mg, 0,37 mmoles) en morfolina (0,65 ml, 7,4 mmoles, Aldrich) y
se calentó en un horno de microondas a 200°C durante 10 min. Se
precipitó el sólido de color amarillo brillante resultante en
EtOAc y CH₂Cl₂, entonces se disolvió en EtOAc (100 ml) y se
trató con HCl 1 N (50 ml). Se recogió el precipitado de color
amarillo brillante resultante mediante filtración, se lavó con
agua (20 ml), EtOAc (20 ml) y se secó al aire para proporcionar
el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo.
EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 452 (M+1).

Ejemplo 21



Diclorhidrato de (2-metilaminoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. Se disolvió (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina, ejemplo 13(b), (100 mg, 0,25 mmoles) en metilamina sat. en EtOH [2 ml, preparada burbujeando metilamina (Aldrich) en EtOH a 0°C]. Se calentó la disolución en un horno de microondas a 160°C durante 20 min. Se añadió metilamina sat. en EtOH adicional (2 ml) y se calentó de nuevo la mezcla de reacción en un horno de microondas a 160°C durante 20 min. Se concentró la mezcla a vacío, se redisolvió en metilamina sat. en EtOH (2 ml), y se calentó durante 20 min. adicionales a 160°C. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en HCl 1 N (20 ml) y EtOAc (50 ml). Se agitó vigorosamente la suspensión y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua (20 ml), EtOAc (20 ml), hexano (20 ml) y se secó al aire. Se disolvió el sólido en MeOH, y se concentró a vacío para proporcionar el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 396 (M+1).

Ejemplo 22

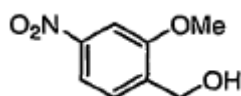


(3-Metanosulfonilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

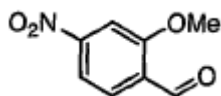
De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (200 mg, 0,77 mmoles) y clorhidrato de 3-metilsulfonilaniolina (80 mg, 0,39 mmoles, Acros) proporcionaron una mezcla de productos de reacción brutos, que se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Se lavó la fase

orgánica con NaOH 1 N (50 ml), agua (50 ml), NaCl sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) proporcionó el producto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 394 (M+1). P.f.: 204-205°C.

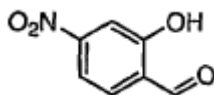
Ejemplo 23



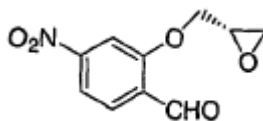
(a) (2-Metoxi-4-nitrofenil)metan-1-ol. A una disolución de ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico (2,0 g, 10 mmoles, Aldrich) en THF (30 ml), agitada magnéticamente a 0°C bajo N₂ en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, se le añadió complejo de borano-THF (30 ml, 30 mmoles, 1,0 M en THF, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se extinguió la reacción mediante la adición cuidadosa de MeOH (5 ml), seguido por NaOH 1 N (30 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto del título. EM (ESI, ión neg.) *m/z*: 182 (M-1).



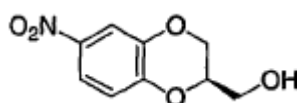
(b) 2-Metoxi-4-nitrobenzaldehído. Se agitó magnéticamente una mezcla de (2-metoxi-4-nitrofenil)metan-1-ol (1,6 g, 8,9 mmoles) y MnO₂ (15 g, 180 mmoles, Aldrich) en hexano/CH₂Cl₂ 1:1 (60 ml) a 40°C durante 3 h. Se eliminó el sólido mediante filtración y se lavó con CH₂Cl₂. Se concentró el filtrado a vacío y se recrystalizó el residuo en EtOAc y hexano para dar el producto del título. EM (ESI, ión neg.) *m/z*: 180 (M-1).



(c) **2-Hidroxi-4-nitrobenzaldehído.** A una disolución de 2-metoxi-4-nitrobenzaldehído, (190 mg, 1,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), agitada magnéticamente a -78°C en un matraz de fondo redondo, se le añadió BBr₃ (0,19 ml, 2,0 mmoles, Aldrich). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 25°C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C, y se trató con MeOH (5 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta 25°C, se agitó a esa temperatura durante 30 min., entonces se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó el producto del título. EM (ESI, ión neg.) *m/z*: 166 (M-1).

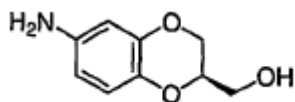


(d) **(2S)-4-Nitro-2-oxiranilmtoxibenzaldehído.** Se agitó una mezcla de tosilato de (2S)-(+)-glicidilo (1,1 g, 5,0 mmoles, Aldrich), 2-hidroxi-4-nitrobenzaldehído (840 mg, 5,0 mmoles) y K₂CO₃ (1,4 g, 10 mmoles) en DMF (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml a 100°C durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml), NaCl sat. (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 80% en hexano) para dar el producto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 224 (M+1).

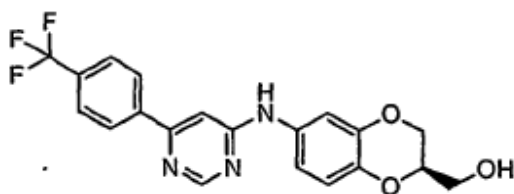


(e) (2R)-(2,3-Dihidro-6-nitrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol.

(Análogo al procedimiento de Andrew, M.; Birch, A. M.; Bradley, P. A. *Synthesis* **1999**, 7, 1181-1187). A una disolución de (2S)-4-nitro-2-oxiranilmetoxibenzaldehído (730 mg, 3,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico al 86% (1,1 g, 6,4 mmoles, Aldrich) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 18 h. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ al 10% (6 ml), NaHCO₃ ac. (3 x 5 ml), NaCl sat. (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se agitó el material bruto en MeOH (20 ml) y NaOH 1 N (6,5 ml) durante 16 h. Se añadió agua (10 ml), y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40% en hexano) para dar del producto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 212 (M+1).

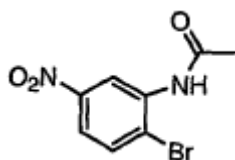


(f) (2R)-(6-Amino-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol. Se agitó una mezcla de (2R)-(2,3-dihidro-6-nitrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol (120 mg, 0,56 mmoles) y Pd/C al 10% (20 mg, Aldrich) en MeOH (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo 1 atmósfera de H₂ durante 2 h. Se separó el catalizador por filtración y se lavó con MeOH. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 182 (M+1).

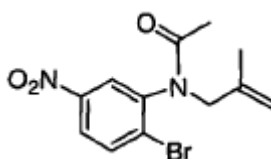


(g) **(2R)-{6-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2H,3H-benzo[1,4]dioxin-2-il}metanol.** De manera análoga al procedimiento descrito durante la preparación del ejemplo 5(b), (2R)-(6-amino-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)metanol (100 mg, 0,55 mmoles) y 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (285 mg, 1,1 mmoles) proporcionaron, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 60% en hexano), el producto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 404 (M+1).

Ejemplo 24

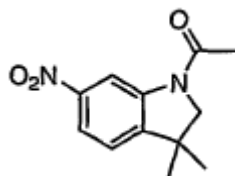


(a) **N-(2-Bromo-5-nitrofenil)acetamida.** Se trató una disolución de 2-bromo-5-nitroanilina (43 g, 0,20 moles, Aldrich) en ácido acético glacial (1,3 l), agitada magnéticamente a 25°C, con anhídrido acético (20 ml, 0,21 moles). Se dejó agitar la mezcla de reacción a 25°C durante la noche, entonces se extinguió vertiéndola en agua (6 l). Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar el producto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) m/z : 259, 262 (M+1, M+3).

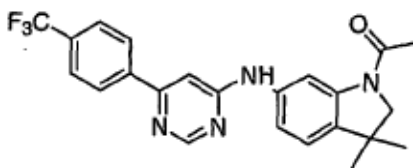


(b) **N-(2-Bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metil-2-propenil)acetamida.** A un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con agitación magnética y un embudo de adición, se le añadieron N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida (48 g, 0,19 moles), carbonato de potasio (103 g, 744 mmoles) y DMF anhidra (830 ml). Se agitó la disolución resultante a 25°C y se trató gota a gota, a

través del embudo de adición, con una disolución de 3-bromo-2-metilpropeno (38 ml, 380 mmoles, Aldrich) en DMF anhidra (100 ml) durante 45 min. Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante la noche, entonces se filtró y se trató con NaHCO₃ sat. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 70 ml), NaCl sat. (70 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 313,315 (M+1, M+3).

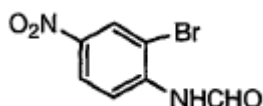


(c) 1-(3,3-Dimetil-6-nitro-2,3-dihidroindol-il)etanona. A un matraz de fondo redondo secado a la llama, equipado con agitación magnética, se le añadieron *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-*N*-(2-metil-2-propenil)acetamida (55 g, 0,18 moles), cloruro de tetraetilamonio hidratado (30,8 g, 186 mmoles, Aldrich), formato de sodio (14,4 g, 212 mmoles, Aldrich), acetato de sodio (36,3 g, 443 mmoles) y DMF anhidra (443 ml). Se purgó la disolución resultante con N₂ y se trató con acetato de paladio (II) (3,97 g, 17,7 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 15 h, y entonces se dejó enfriar hasta 25°C y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se lavó el Celite® con EtOAc y se lavó el filtrado combinado con NaHCO₃ sat. (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml) y se lavó el extracto orgánico combinado con agua (4 x 100 ml), NaCl sat. (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 235 (M+1).

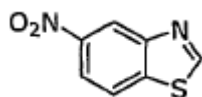


(d) **1-{3,3-Dimetil-6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2,3-dihidroindol-1-il}etanona.** A una disolución de 1-(3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidroindol-il)etanona (110 mg, 0,47 mmoles) en etil éter (3 ml), agitada magnéticamente en un matraz de fondo redondo a 0°C, se le añadieron cloruro de estaño (II) dihidratado (0,67 g, 2,96 mmoles, Aldrich) y HCl conc. (0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min., se dejó calentar hasta 25°C, entonces se agitó a esa temperatura durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción con NaOH 10 N (10 ml), se extrajo con EtOAc y se concentró a vacío. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), el producto bruto y 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,19 g, 0,75 mmoles) proporcionaron, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 3:2), el producto del título. EM (ESI, ión pos.) m/z : 427 (M+1). P.f.: 227-230°C.

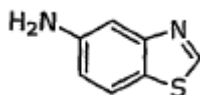
Ejemplo 25



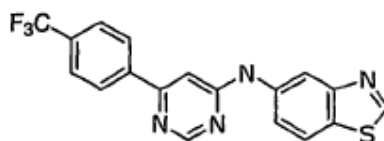
(a) **N-(2-Bromo-5-nitrofenil)formamida.** Se calentó una mezcla de 2-bromo-5-nitroanilina (2 g, 9,2 mmoles, Aldrich) y ácido fórmico al 85% (20 ml, Aldrich) en un matraz de fondo redondo de 50 ml a reflujo durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría (75 ml) y se filtró el precipitado amarillo, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 246 (M+1).



(b) **5-Nitrobenzotiazol.** A una disolución de *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)formamida (2,1 g, 8,6 mmoles) en etanol caliente (40 ml) se le añadió sulfuro de sodio (1,1 g, 13 mmoles, Aldrich) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se filtró. Se ajustó el pH del filtrado a ~7 mediante la adición de HCl 1 N, el precipitado que se separó se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío a 60°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 181 (M+1).



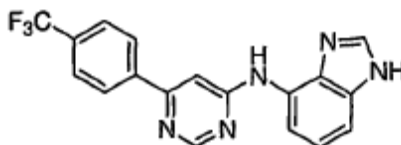
(c) **5-Aminobenzotiazol.** A una disolución de 5-nitrobenzotiazol (0,55 g, 3,1 mmoles) en etanol (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,18 g, Aldrich). Se agitó la reacción bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja. EM (ESI, ión pos.) m/z : 151 (M+1).



(d) **Benzotiazol-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 5-aminobenzotiazol (0,16 g, 1,1 mmoles) y 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,42 g, 1,6 mmoles) proporcionaron, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2:1), el

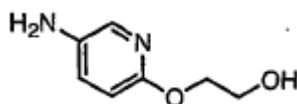
producto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 373 (M+1). P.f.: 192,1-192,2°C.

Ejemplo 26

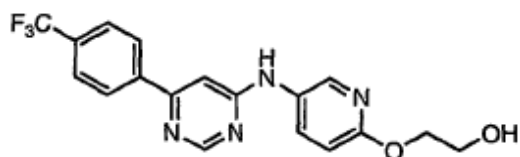


(1H-Benzoimidazol-4-yl)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (690 mg, 2,67 mmoles) y 4-aminobencimidazol (296 mg, 2,22 mmoles, Astatech) proporcionaron tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 1% hasta el 10% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂, el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 356 (M+1).

Ejemplo 27

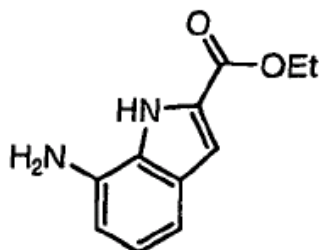


(a) 2-(5-Aminopiridin-2-iloxi)etanol. A una disolución de 2-(5-nitro-2-piridiloxi)etanol (1 g, 5,43 mmoles, Lancaster) en EtOH (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,2 g, Aldrich) y se purgó la mezcla con argón y entonces se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 15 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite®, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) m/z : 155 (M+1).

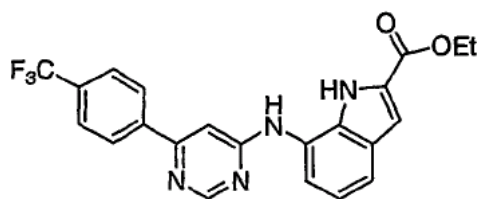


(b) **2-{5-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-piridin-2-iloxi}etanol.** Se hizo reaccionar 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (216 mg, 0,83 mmoles) con 2-(5-aminopiridin-2-iloxi)etanol (130 mg, 0,83 mmoles) en EtOH (3 ml) de manera similar a la descrita en el ejemplo 5(b), para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 377 (M+1). P.f.: 189,5-190,5°C.

Ejemplo 28

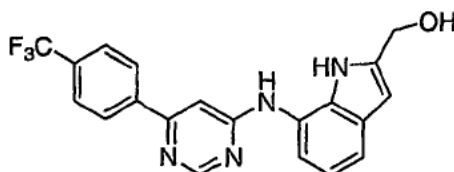


(a) **Éster etílico del ácido 7-amino-1H-indol-2-carboxílico.** A una disolución de éster etílico del ácido 7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (5,0 g, 21,36 mmoles, Acros) en MeOH (100 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (2,0 g, Aldrich) y se purgó la mezcla con argón y entonces se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z : 205 (M+1).



(b) Éster etílico del ácido 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-carboxílico.

Se hizo reaccionar el éster etílico del ácido 7-amino-1*H*-indol-2-carboxílico (142 mg, 0,69 mmoles) con 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (183 mg, 0,71 mmoles) en EtOH (3 ml) de manera similar a la descrita en el ejemplo 5(b), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z : 427 (M+1).

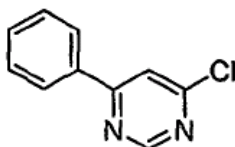


(c) {7-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-il}metanol.

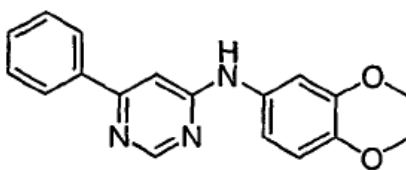
A una disolución de éster etílico del ácido 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-carboxílico (285 mg, 0,67 mmoles) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió disolución 1 M de LiAlH₄ en THF (1,0 ml, Aldrich). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se monitorizó el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina. Tras la finalización de la reacción, se añadió a la mezcla Na₂SO₄·10 H₂O (2 g), seguido por la adición de MeOH (1 ml) y EtOAc (20 ml) con agitación a 0°C. Se continuó la agitación durante 5 min. y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con gradiente desde el 2% hasta el 10% de disolución de (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido de

color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 385 (M+1). P.f.: 221-223°C.

Ejemplo 29



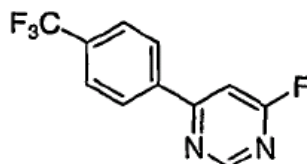
(a) 4-Cloro-6-fenilpirimidina. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se le añadió 4,6-dicloropirimidina (6,1 g, 41 mmoles, Aldrich), ácido fenilborónico (2,0 g, 16 mmoles, Aldrich), acetonitrilo (150 ml) y carbonato de sodio ac. 0,40 M (100 ml). Se desoxigenó la mezcla burbujeando con N₂ durante 15 min. Se añadió el catalizador, Pd(PPh₃)₄ (1,9 g, 0,70 mmoles, Strem), y se calentó la mezcla amarilla a 90°C durante 15 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío para eliminar el acetonitrilo. Se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/hexano 2:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 191 (M+1).



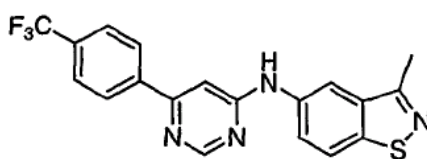
(b) (2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(6-fenilpirimidin-4-il) amina. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-fenilpirimidina, (0,20 g, 1,0 mmoles) y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilamina (0,20 g, 1,0 mmoles, Lancaster) proporcionaron tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) el

compuesto del título como un sólido de color púrpura. EM (ESI, ión pos.) m/z : 306 (M+1).

Ejemplo 30



(a) 4-Fluoro-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se le añadió 4-cloro-6-[4-trifluorometil)fenil]pirimidina, ejemplo 5(a), (3,0 g, 11 mmoles), fluoruro de potasio (5,4 g, 93 mmoles, Aldrich) y DMSO anhidro (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 4 h bajo una atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 5% hasta el 10% de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 243 (M+1).

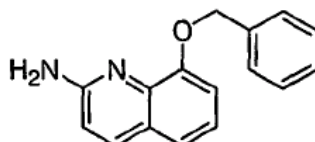


(b) (3-Metilbenzo[d]isotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. A un vial de vidrio que contenía una barra de agitación magnética se le añadieron 4-fluoro-6-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina (0,10 g, 0,39 mmoles), 5-aminobenzotriazol (0,10 g, 0,42 mmoles, Lancaster) y DMSO (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un horno de microondas a 180°C durante 20 min. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 387 (M+1).

5

Ejemplo 31

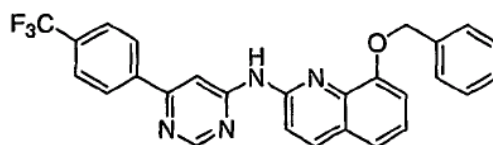


(a) 8-Benciloxiquinolin-2-ilamina. A un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo una atmósfera de N_2 se le añadieron 2-aminoquinolin-8-ol (0,20 g, 1,3 mmoles, Sigma) y DMF (8 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió NaH (0,06 g, 1,5 mmoles, Aldrich, dispersión al 60% en aceite). Tras agitar durante 10 min. a 0°C, se añadió bromuro de bencilo (0,16 ml, 1,4 mmoles, Aldrich) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 23 h, se extinguió la reacción con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1 N (2x), H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) m/z : 251 (M+1).

10

15

20

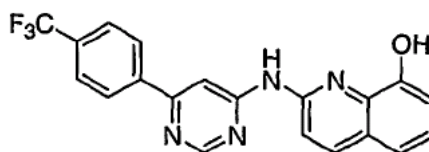


(b) (8-Benciloxiquinolin-2-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

25

A un matraz de fondo redondo de 15 ml, secado en horno, se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,02 mmoles, Aldrich) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (12 mg, 0,020 mmoles, Aldrich). Se evacuó cuidadosamente el matraz y entonces se volvió a llenar con N_2 , dos veces. Se añadió tolueno (4 ml) y se

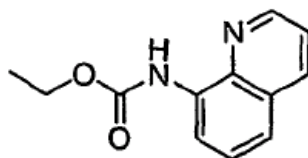
agitó la mezcla durante 5 min. a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron entonces 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (100 mg, 0,40 mmoles), 8-benciloxi-quinolin-2-ilamina (100 mg, 0,40 mmoles) y K₂CO₃ (1,1 g, 8,0 mmoles). Se evacuó cuidadosamente de nuevo el recipiente de reacción y se volvió a llenar con N₂, dos veces. Se agitó la reacción durante 16 h a 90°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂/MeOH (3:1) y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0,3% hasta el 1,5% de disolución (NH₃ 2 M en MeOH) en CH₂Cl₂. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 473 (M+1).



(c) 2-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-8-ol. A un matraz de fondo redondo que contenía (8-benciloxiquinolin-2-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina (0,050 g, 0,11 mmoles) en MeOH (5 ml) y AcOH (0,5 ml) se le añadió paladio [al 10% en peso (base seca) sobre carbón activado, húmedo, de tipo E101 NE/W de Degussa, 0,022 g, Aldrich]. Se evacuó cuidadosamente el matraz y se volvió a llenar con H₂, dos veces. Se agitó la mezcla de reacción bajo 1 atmósfera de H₂ durante 24 h. Entonces se evacuó el matraz y se volvió a llenar con N₂, dos veces. Se diluyó la suspensión con MeOH y se filtró. Se lavó la torta de filtración con MeOH y MeOH/CH₂Cl₂ y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se concentraron a vacío para eliminar el CH₃CN, neutralizado con tampón a pH 7 (Gibco BRL 20x SSC, NaCl 3,0 M y citrato de sodio 0,3 M). Se recogió el precipitado resultante mediante

filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos. m/z : 383 (M+1)).

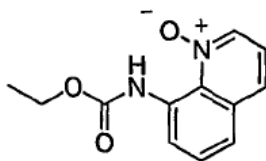
5

Ejemplo 32

10

(a) Éster etílico del ácido quinolin-8-ilcarbámico. A una disolución de 8-aminoquinolina (2,5 g, 17 mmoles, Aldrich) en piridina (50 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (2,0 ml, 20 mmoles, Aldrich). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agitó durante 30 min., entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 3 días. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con NaHCO₃ sat. y H₂O (1:1). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con H₂O (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z : 217 (M+1).

15

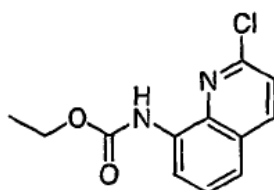


20

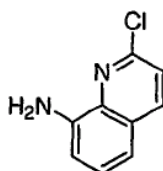
(b) Éster etílico del ácido (1-oxiquinolin-8-il)carbámico. A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadieron éster etílico del ácido quinolin-8-ilcarbámico (3,6 g, 17 mmoles), AcOH (14 ml) y H₂O₂ ac. al 30% (4,0 ml, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 3 h. Se añadió H₂O₂ (2,0 ml) adicional y se continuó la agitación a 65°C durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (150 ml) y NaHCO₃ sat. (150 ml). Una vez que casi había acabado la evolución de gas, se extrajo la mezcla con

25

EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío. Se eluyó el producto bruto con EtOAc a través de un tapón de gel de sílice y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 233 (M+1).

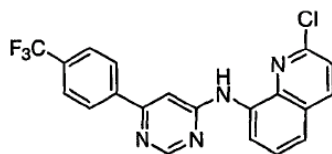


(c) Éster etílico del ácido (2-cloroquinolin-8-il)carbámico. A un matraz de fondo redondo que contenía éster etílico del ácido (1-oxi-quinolin-8-il)carbámico (2,7 g, 12 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añadió SOCl₂ (1 ml, 14 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 75°C durante 5 h, entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con NaHCO₃ sat. (50 ml) y H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 10% de EtOAc en hexano, seguida por la recristalización en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 251 (M+1).



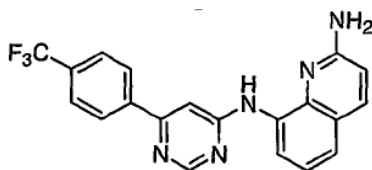
(d) 2-Cloroquinolin-8-ilamina. A un matraz de fondo redondo que contenía éster etílico del ácido (2-cloroquinolin-8-

il)carbámico (0,28 g, 1,1 mmoles) en 2-metil-2-propanol (25 ml) se le añadió NaOH 10 N (15 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 días. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Se neutralizó la fase acuosa con HCl conc. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2x), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 10% de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 179 (M+1).



(e) (2-Cloroquinolin-8-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. A un vial de vidrio que contenía una barra de agitación magnética se le añadieron 4-fluoro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 29(a), (0,39 g, 1,6 mmoles), 2-cloro-quinolin-8-ilamina (0,14 g, 0,79 mmoles) y DMSO anhidro (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un horno de microondas a 170°C durante 20 min. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 3% hasta el 18% de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 401 (M+1). P.f.: 240°C.

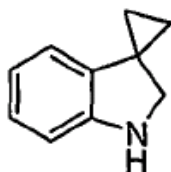
Ejemplo 33



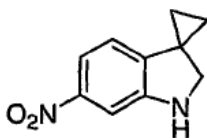
N⁸-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,8-

diamina. A un matraz de fondo redondo que contenía (2-cloroquinolin-8-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina, ejemplo 32(e), (0,090 g, 0,22 mmoles) en DMSO (10 ml) se le añadió NaN₃ (0,53 g, 8,1 mmoles, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 105°C durante 4 días y luego a 115°C durante 1 día. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H₂O (3x), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color tostado. Se disolvió el sólido de color tostado en tolueno (5 ml), se añadió trifenilfosfina (0,12 g, 0,44 mmoles, Aldrich) con agitación a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a reflujo durante 8 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a vacío para eliminar el tolueno. Al residuo se le añadió AcOH/H₂O (2:1, 7 ml) y se agitó la mezcla a 55°C durante 1 día. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con NaHCO₃ sat. (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se concentró a vacío sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 20% hasta el 60% de EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 382 (M+1). P.f.: 211-213°C.

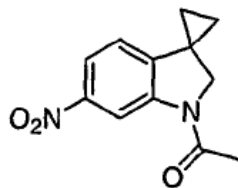
Ejemplo 34



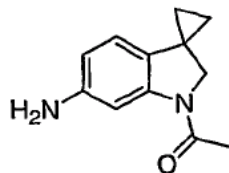
(a) **Espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]**. A una disolución de 3-(2-bromoetil)indol (5 g, 22,31 mmoles, Aldrich) en CH₃CN anhidro (100 ml) se le añadió K₂CO₃ secado en horno (20 g, 144,7 mmoles)) y se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante 10 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó la torta de filtración con EtOH (50 ml). El filtrado combinado se trató entonces con NaBH₄ (300 mg, 7,93 mmoles)) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre agua (160 ml) y EtOAc (60 ml). Se extrajo la fase orgánica con HCl ac. 0,5 N (30 ml x 2). La fase ácida se basificó entonces con NH₄OH ac. al 28% y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM (ESI, ión pos.) m/z: 146 (M+1).



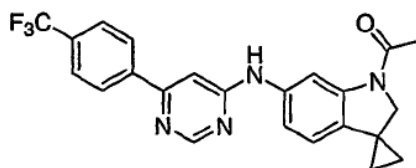
(b) **6'-Nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indolina]**. Se añadió espiro[ciclopropano-1,3'-indolina] (1,8 g, 12,4 mmoles) gota a gota durante 20 min. a una disolución de NaNO₃ (1,3 g, 15,3 mmoles) en H₂SO₄ conc. (30 ml) con agitación y enfriamiento (de -5 a -10°C). Se agitó la mezcla de reacción con enfriamiento durante otros 40 min. y se vertió sobre hielo picado (200 g). Se basificó la mezcla resultante con NH₄OH ac. al 28% con enfriamiento y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el producto deseado como un sólido de color gris oscuro. EM (ESI, ión pos.) m/z: 191 (M+1).



(c) **1'-Acetil-6'-nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indolina]**. Se añadió cloruro de acetilo (1,1 g, 14 mmoles) gota a gota a una suspensión de NaHCO₃ (5 g, 59,5 mmoles) en una disolución de 6'-nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indolina] (2,6 g, 13,7 mmoles) en diclorometano (200 ml) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con gradiente desde el 75% hasta el 80% de disolución de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 233 (M+1).

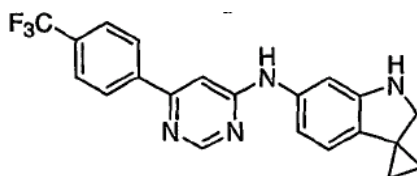


(d) **{1'-Acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}amina**. A una disolución de 1'-acetil-6'-nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indolina] (2 g, 8,61 mmoles) en EtOH (200 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,1 g, Aldrich) y se purgó la mezcla con argón y entonces se agitó bajo 1 atmósfera de H₂ durante 1,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 203 (M+1).



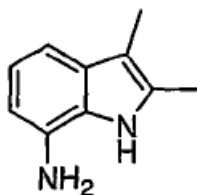
(e) **{1'-Acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometil-fenil)pirimidin-4-il]amina**. Se agitó una mezcla de 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,138 g, 0,53 mmoles) y {1'-acetilespiro-[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}amina (0,119 g, 0,58 mmoles) en DMSO (1 ml) y se calentó en un horno de microondas a 180°C durante 10 min. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente desde el 0% hasta el 40% de disolución de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 425 (M+1).

Ejemplo 35

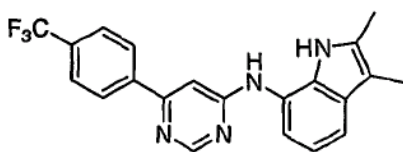


{Espirospiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina. Se agitó una mezcla de {1'-acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina, ejemplo 34(e), (0,043 g, 0,10 mmoles), 5 N de HCl (ac.) (3,0 ml) y THF (1,0 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se basificó con NaOH ac.10 N a pH ~10 y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 383 (M+1).

Ejemplo 36



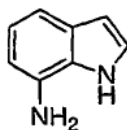
(a) 2,3-Dimetil-1H-indol-7-ilamina. Se colocó una disolución de 2,3-dimetil-7-nitroindol (500 mg, 2,6 mmoles, Acros) en MeOH (25 ml) bajo N₂ y se trató con paladio sobre carbono al 10% (281 mg, Aldrich). Se purgó la suspensión con N₂ y se agitó magnéticamente bajo 1 atmósfera de H₂ durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 161 (M+1).



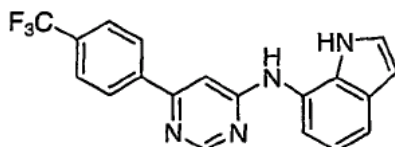
(b) (2,3-Dimetil-1H-indol-7-il)-[6-(4-(trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (240 mg, 93 mmoles) y 2,3-dimetil-1H-indol-7-ilamina (150 mg, 0,93 mmoles) proporcionaron, tras purificación mediante HPLC preparativa, el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 383 (M+1).

Ejemplo 37

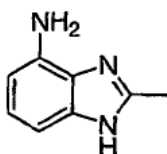


(a) **1H-Indol-7-ilamina.** Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito en el ejemplo 36(a) a partir de 7-nitroindol (500 mg, 2,6 mmoles, Lancaster) para dar un sólido amorfo de color verde. EM (ESI, ión pos.) m/z : 133 (M+1).

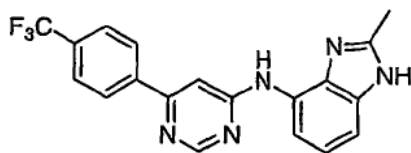


(b) **(1H-Indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (0,588 g, 2,28 mmoles) y 1H-indol-7-ilamina (150 mg, 1,13 mmoles) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z : 355 (M+1).

Ejemplo 38



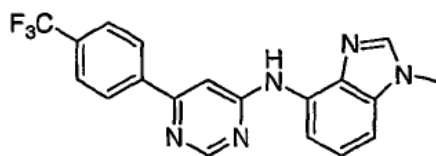
(a) **2-Metil-1H-benzoimidazol-4-ilamina.** Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito en el ejemplo 36(a) a partir de 7-nitro-2-metilbencimidazol (0,3 g, 1,6 mmoles, Tyger Sci.) para dar un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ión pos.) m/z : 148 (M+1).



(b) **(2-Metil-1H-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il]amina.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (227 mg, 0,88 mmoles) y 7-amino-2-metilbencimidazol (150 mg, 0,88 mmoles)

proporcionaron el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 370 (M+1).

5

Ejemplo 39

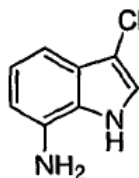
(1-Metil-1H-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]amina. De manera análoga al procedimiento usado

10

para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina, ejemplo 5(a), (227 mg, 0,88 mmoles) y 7-amino-1-metil-N-bencimidazol (350 mg, 0,88 mmoles, Aldrich) proporcionaron, tras purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice con eluyente de disolución al 10% de (NH₃ 2M en MeOH) en CH₂Cl₂, el compuesto del

15

título como un sólido amorfo de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 371,2 (M+1).

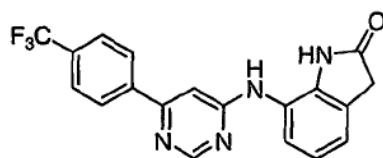
Ejemplo 40

20

(a) 3-Chloro-1H-indol-7-ilamina. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 16(b), se redujo 3-cloro-7-nitroindol (0,15 g, 0,76 mmoles, UbiChem Res.) con polvo de hierro (0,635 g, 11,3 mmoles, Aldrich) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo.

25

EM (ESI, ión pos.) m/z : 167 (M+1).

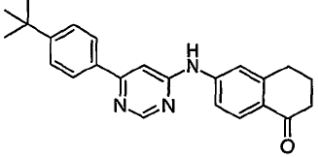
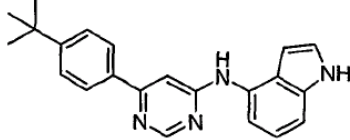
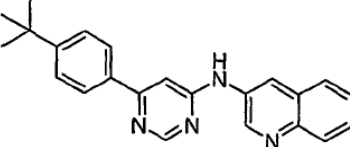
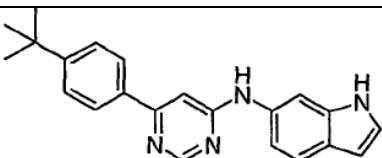
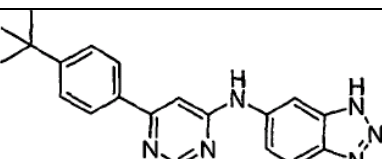
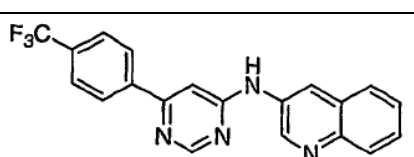
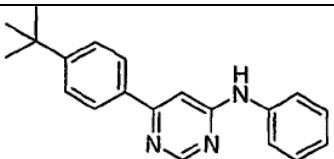
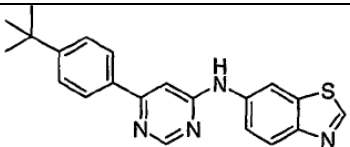


(b) **7-[6-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, ejemplo 5(a), (172 mg, 0,66 mmoles) y 3-cloro-1*H*-indol-7-ilamina (110 mg, 0,66 mmoles) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 371 (M+1).

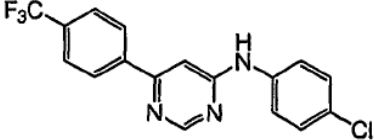
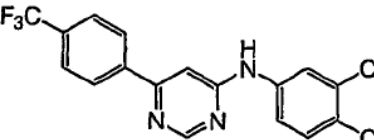
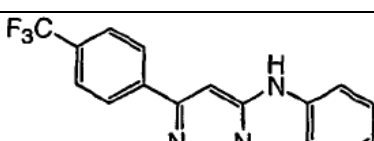
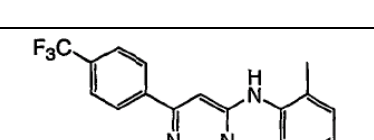
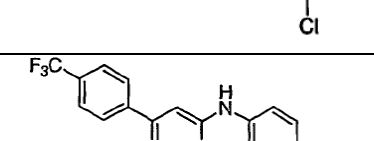
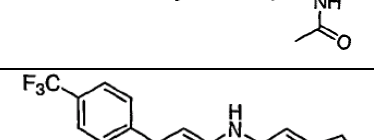
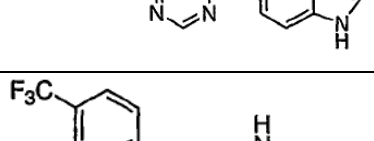
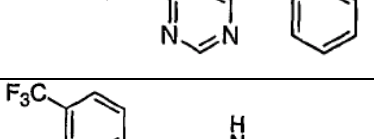
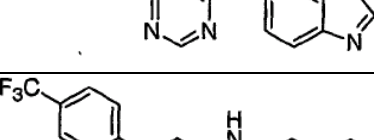
Ejemplos adicionales

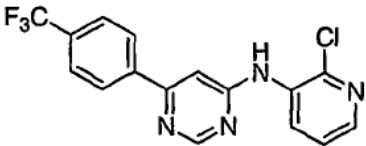
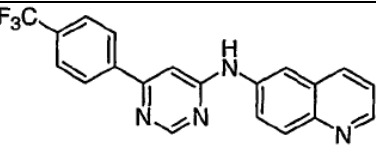
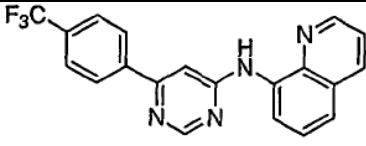
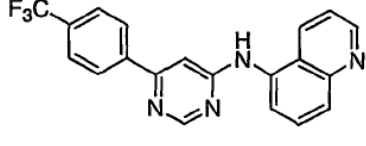
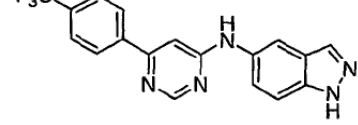
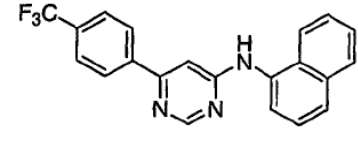
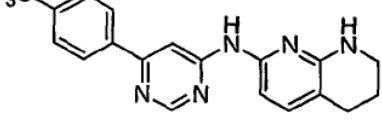
Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente en el esquema 1, o con ligeras modificaciones de los mismos, y siguiendo procedimientos familiares para un experto en la técnica, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de reactivos disponibles comercialmente:

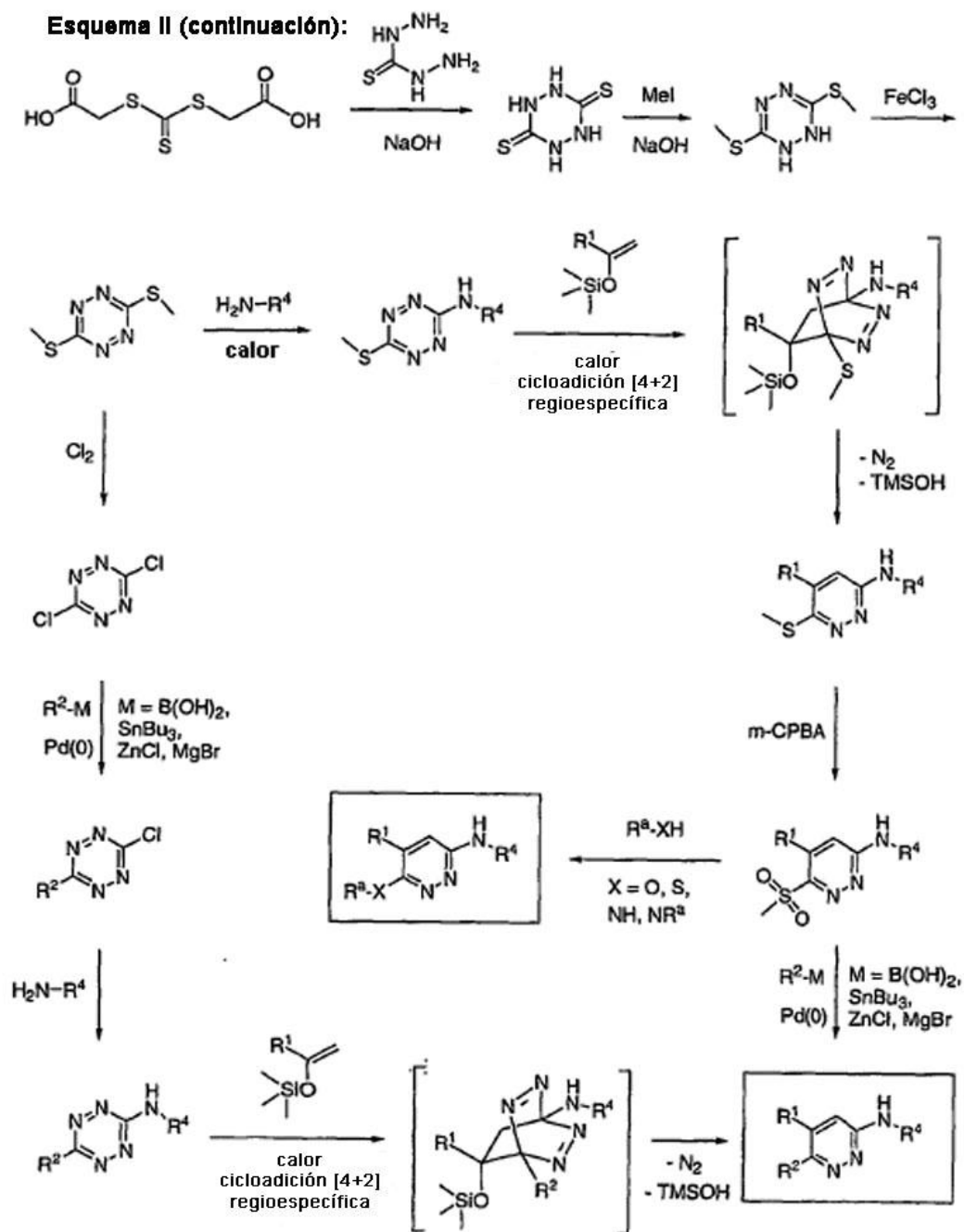
Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i>	Punto de fusión °C
41		374 (M+1)	167-168
42		355 (M+1)	231-232
43		355 (M+1)	222-224
44		355 (M+1)	183-185

Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i>	Punto de fusión °C
45		372 (M+1)	230-232
46		343 (M+1)	241-242
47		355 (M+1)	227-229
48		343 (M+1)	194-196
49		345 (M+1)	250-252
50		367 (M+1)	262-263
51		304 (M+1)	166
52		361 (M+1)	237

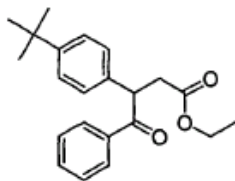
Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i>	Punto de fusión °C
53		334 (M+1)	184-187
54		343 (M+1)	238-240
55		387 (M+1)	219,5- 220,5
56		344 (M+1)	154-156
57		364 (M+1)	148-150
58		347 (M+1)	123-127
59		362 (M+1)	130-132
60		330 (M+1)	159-160
61		418 (M+1)	172-175

Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i>	Punto de fusión °C
62		350 (M+1)	193-196
63		384 (M+1)	178-180
64		330 (M+1)	117-119
65		364 (M+1)	144-146
66		373 (M+1)	236-238
67		355 (M+1)	amorfo
68		316 (M+1)	184-186
69		373 (M+1)	amorfo
70		366	212-213

Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i>	Punto de fusión °C
71		351	134-135
72		367	268-269
73		367	162-163
74		367	238-239
75		356	224-226
76		366	232-233
77		372	168

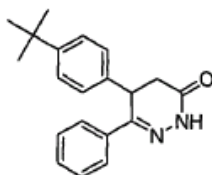
Esquema II (continuación):

Ejemplo 78



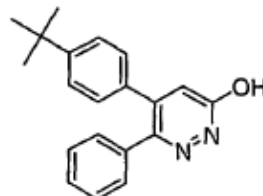
(a) **Éster etílico del ácido 3-(4-*terc*-butilfenil)-4-oxo-4-fenilbutírico.** (De manera análoga al procedimiento del

documento EP 0 469 992 B1). Se colocó en un matraz de fondo redondo una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (264 mg, 6,6 mmoles, Aldrich) y se lavó el aceite con hexano (2x). A este matraz se le añadió una disolución de 2-(4-*terc*-butilfenil)-1-feniletanona (1,5 g, 5,9 mmoles, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12382) en DMSO (30 ml) con agitación a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se añadió cloroacetato de etilo (0,6 ml, 0,7 g, 6,0 mmoles, Aldrich) y se continuó la agitación durante 18 h. Se extinguió la mezcla de reacción con H₃PO₄ ac. 1 M, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 339 (M+1).

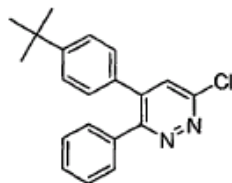


(b) **5-(4-*terc*-Butilfenil)-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona.** A una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-*terc*-butilfenil)-4-oxo-4-fenilbutírico (1,81 g, 5,4 mmoles) en dioxano (5 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,346 g, 10,8 mmoles, Aldrich) y se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₃PO₄ ac. al 0,5%, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄,

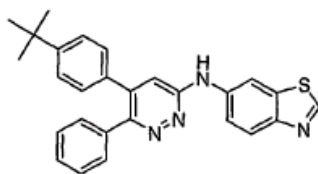
se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z : 307 (M+1).



(c) 5-(4-*tert*-Butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-ol. Se disolvió 5-(4-*tert*-butilfenil)-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (1,15 g, 3,8 mmoles) en AcOH glacial (5 ml) y se calentó hasta 60°C. Se añadió gota a gota bromo (722 mg, 4,5 mmoles) y se calentó la mezcla a 60°C con agitación durante 10 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (3x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z : 305 (M+1).

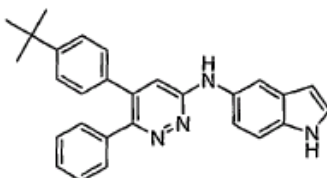


(d) 4-(4-*tert*-Butilfenil)-6-cloro-3-fenilpiridazina. Se disolvió 5-(4-*tert*-butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-ol (549 mg, 1,8 mmoles) en POCl₃ (3 ml) y se calentó a 100°C con agitación durante la noche. Se eliminó el POCl₃ a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título. EM (ESI, ión pos.) m/z : 323 (M+1).



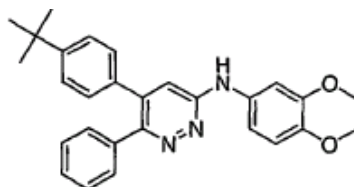
(e) **Benzotiazol-6-il-[5-(4-*terc*-butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-il]amina.** De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-(4-*terc*-butilfenil)-6-cloro-3-fenilpiridazina (95 mg, 0,3 mmoles) y 6-aminobenzotiazol (44 mg, 0,3 mmoles, Lancaster) proporcionaron el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 437 (M+1). P.f.: 293-295°C.

Ejemplo 79



[5-(4-*terc*-Butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-il]-(1*H*-indol-5-il)amina. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-(4-*terc*-butilfenil)-6-cloro-3-fenilpiridazina, ejemplo 78(d), (95 mg, 0,3 mmoles) y 5-aminoindol (39 mg, 0,3 mmoles, Aldrich) proporcionaron el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 419 (M+1). P.f.: 138-140°C.

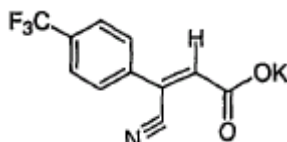
Ejemplo 80



[5-(4-*terc*-Butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-il)amina. De manera análoga al procedimiento usado para preparar el ejemplo 5(b), 4-(4-*terc*-

butil-fenil)-6-cloro-3-fenilpiridazina, ejemplo 78(d), (155 mg, 0,5 mmoles) y 1,4-benzodioxan-6-amina (80 mg, 0,5 mmoles, Aldrich) proporcionaron el producto como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 438 (M+1).

5

Ejemplo 81**(a) (Z)-3-(4-Trifluorometilfenil)-3-cianopropenoato de potasio.**

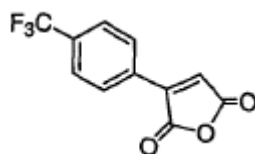
10

(De manera análoga al procedimiento de Dan, W. D. y Blum, D. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7916-7917). Se añadió ácido glioxílico monohidratado (111,86 g, 1,22 moles, Aldrich) en porciones a una suspensión de carbonato de potasio (284,4 g, 2,06 moles) en metanol (1,6 l) con agitación y enfriamiento con un baño de agua. Entonces a la suspensión de color marrón claro se le añadió 4-trifluorometilfenilacetnitrilo (150 g, 0,81 moles, Aldrich) en porciones pequeñas, se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente, y se filtró el precipitado sólido espeso resultante y se lavó con diclorometano. La concentración del filtrado hasta un volumen de 600 ml condujo a la precipitación de cantidad adicional de sólido, que se filtró y se lavó con diclorometano. Se combinaron los sólidos y entonces se suspendieron en agua fría (4 l) para eliminar el exceso de carbonato de potasio. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z : 279 (M).

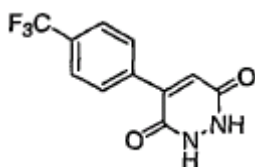
15

20

25

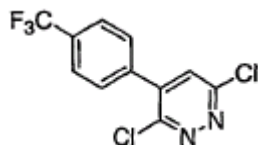


(b) **Anhídrido 4-trifluorometilfenilmaleico.** (De manera análoga al procedimiento de Dan, W. D. y Blum, D. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 7916-7917). Se disolvió (Z)-3-(4-trifluorometilfenil)-3-cianopropenoato de potasio (100 g, 358 mmoles) en ácido fórmico al 88% (600 ml, Aldrich) que contenía ácido sulfúrico concentrado (45 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en agua helada (1 l). Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z : 243 (M+1).

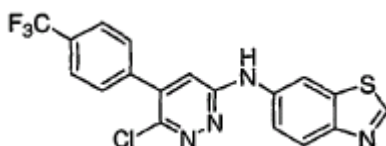


(c) **4-(4-Trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridazina-3,6-diona.** (De manera análoga al procedimiento de Augustin, M. y Reinemann, P. *Z. Chem.* 1973, 13, 12-13). Se añadió anhídrido 4-trifluorometilfenilmaleico (57,2 g, 235,8 mmoles) a una mezcla de agua (325 ml) y ácido acético (88 ml), seguido por la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (11,44 ml, 235,8 mmoles, Aldrich) con agitación a temperatura ambiente. Entonces a la suspensión de color amarillo pálido resultante se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (177 ml) con agitación y enfriamiento en un baño de hielo, lo que condujo a la formación de una pasta espesa. Se calentó la mezcla de reacción a 100-115°C durante 3 h con agitación, y después se enfrió en un baño de hielo. Se lavó el precipitado con agua hasta que el filtrado mostró pH neutro, y entonces se lavó con dietil éter (2 x 100 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco, que se usó

en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z : 257 (M+1).



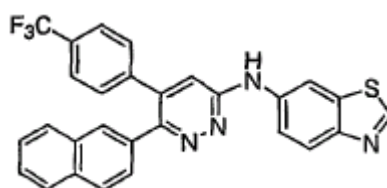
(d) **3,6-Dicloro-4-(4-trifluorometilfenil)piridazina.** (De manera análoga al procedimiento de Augustin, M. y Reinemann, P. Z. Chem. 1973, 13, 12-13). Se calentó una mezcla de 4-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridazin-3,6-diona (25,6 g, 100 mmoles) y oxicloruro de fósforo (192 ml) a reflujo durante 2 h. con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en porciones pequeñas con agitación de manera energética en una mezcla de agua y hielo picado (2,6 l). Se separó el producto como un precipitado de color blanco, que se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó a vacío y se recrystalizó en dioxano/metanol para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 293 (M+1).



(e) **Benzotiazol-6-il-[6-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)-piridazin-3-il]amina.** (De manera análoga al procedimiento del documento JP02169579). A una disolución de 3,6-dicloro-4-(4-trifluorometilfenil)piridazina (1,465 g, 5 mmoles) y 6-aminobenzotiazol (0,751 g, 5 mmoles, Lancaster) en 1-butanol (6 ml) se le añadió ácido clorhídrico al 37% (0,49 ml, 5 mmoles) y se calentó la mezcla a 75°C durante 18 h. con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (300 ml), y se agitó durante 15 min. a 60°C. Se enfrió la

mezcla hasta temperatura ambiente, se separó la fase orgánica y entonces se lavó con ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml) y agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (2: 3) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 407 (M+1). P.f.: 206,3°C (con descomposición).

Ejemplo 82



Benzotiazol-6-il-[6-(2-naftil)-5-(4-trifluorometilfenil)]-piridazin-3-il]amina. Se añadió (Ph₃P)₂PdCl₂ (0,026 g, 0,038 mmoles, Strem) a una mezcla de benzotiazol-6-il-[6-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)]piridazin-3-il]amina (0,203 g, 0,5 mmoles, ejemplo 81(e), ácido 2-naftalenoborónico (0,129 g, 0,75 mmoles, Aldrich), Na₂CO₃ (0,053 g, 0,5 mmoles), dimetoxietano (1,4 ml), EtOH (0,4 ml) y agua (0,6 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un horno de microondas a 120°C durante 15 min. con agitación bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaOH 1 N (20 ml) y agua (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 499 (M+1).

Ejemplos adicionales

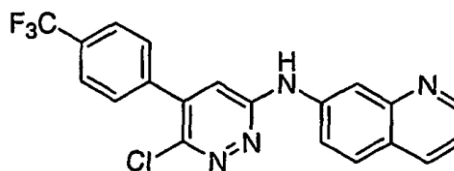
Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente en el esquema 2, o con ligeras modificaciones de los mismos, y siguiendo los procedimientos familiares para un experto en la

técnica, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 6-aminobenzotiazol disponible comercialmente:

Ejemplo	Estructura	EM (ESI, ión pos) m/z	Punto de fusión °C
83		449 (M+1)	272
84		467 (M+1)	269
85		517 (M+1)	243
86		450 (M+1)	amorfo
87		450 (M+1)	amorfo

5

Ejemplo 88



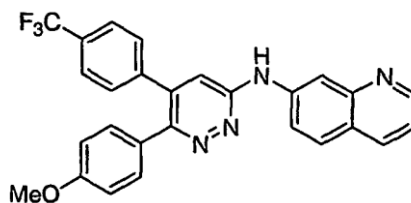
[6-Cloro-5-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]-[quinolin-7-il]amina.

(De manera análoga al procedimiento del documento WO 178270). Se calentó una mezcla de 3,6-dicloro-4-(4-

10

trifluorometilfenil)piridazina, ejemplo 81(d), (2,0 g, 6,8 mmoles), 7-amino-quinolina (984 mg, 6,8 mmoles) y ZnCl_2 (980 mg, 3,4 mmoles) en un horno de microondas con agitación a 220°C durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una segunda porción de 3,6-dicloro-4-(4-trifluorometilfenil)piridazina (2,0 g, 6,8 mmoles) y se calentó de nuevo la mezcla en un horno de microondas a 220°C durante 40 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (3x). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:39), para dar el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 401 (M+1).

Ejemplo 89



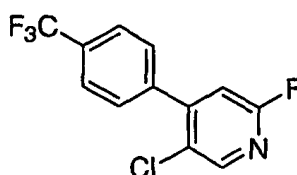
[6-(4-Metoxifenil)-5-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]-

[quinolin-7-il]amina. A una disolución de [6-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]-[quinolin-7-il]amina,

ejemplo 88, (100 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (2 ml) se le añadió ácido 4-metoxifenilborónico (46 mg, 0,3 mmoles, Aldrich), seguido por la adición de Na_2CO_3 ac. 2 M (0,2 ml, 0,4 mmoles) y $\text{Pd}[\text{PPH}_3]_4$ (35 mg, 0,03 mmoles, Aldrich). Se purgó la mezcla con N_2 y se calentó a 100°C bajo una atmósfera de N_2 durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron cantidades adicionales de Na_2CO_3 ac. 2 M (0,2 ml, 0,4 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (46 mg, 0,3 mmoles) y $\text{Pd}[\text{PPH}_3]_4$ (35 mg, 0,03 mmoles) y se calentó la mezcla a 100°C con agitación bajo una atmósfera de N_2 durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con

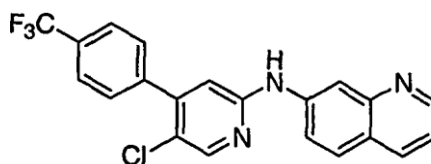
EtOAc (50 ml) y se lavó con Na₂CO₃ al 5%. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH:CH₂Cl₂ (1:19), para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 473 (M+1). P.f.: 215-217°C.

Ejemplo 90



5-Cloro-2-fluoro-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina.

Se preparó este compuesto de manera análoga al ejemplo 5(a) usando 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (0,64 g, 2,5 mmoles, Asymchem), ácido 4-(trifluorometil)bencenoborónico (0,52 g, 2,8 mmoles, Avocado), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,29 g, 0,25 mmoles, Aldrich) y carbonato de sodio acuoso (0,29 g en 10 ml de agua) en tolueno (10 ml). Tras la purificación mediante ISCO (EtOAc/hexanos = de 1:99 a 1:9 en 30 min.), se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM *m/z*: 276 (M+1).

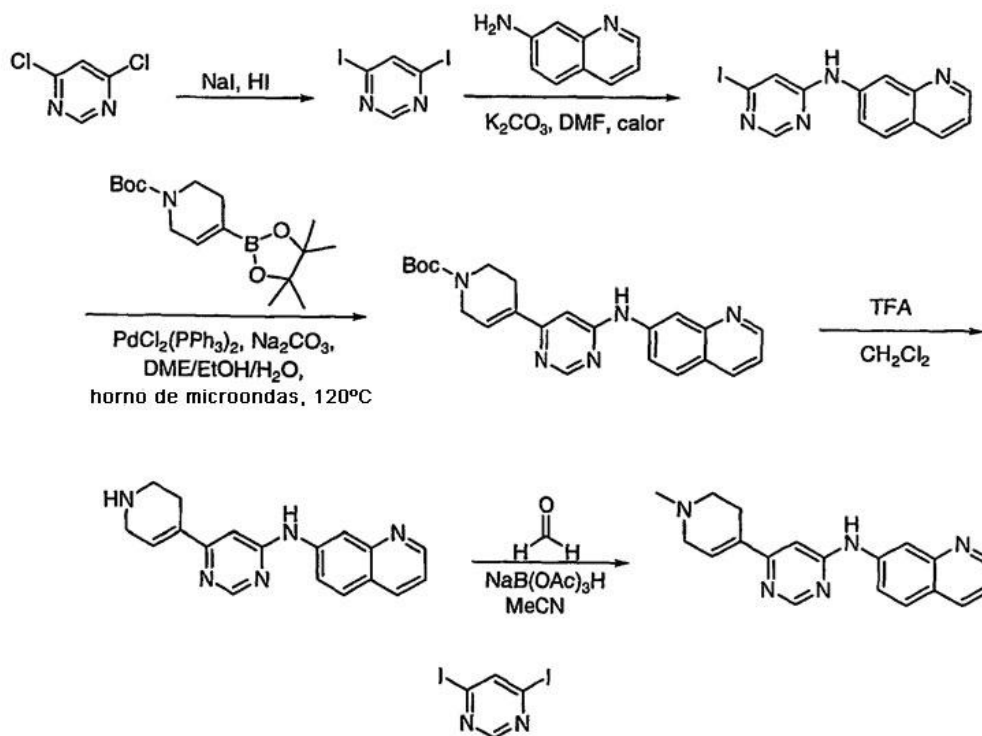


[5-Cloro-4-(4-trifluorometil-fenil)piridin-2-il]-quinolin-7-il-amina.

Puede prepararse este compuesto mediante el método descrito en el ejemplo 6(d) a partir de 5-cloro-2-fluoro-4-(4-trifluorometil-fenil)-piridina y 7-aminoquinolina mediante horno de microondas en un Smith Synthesizer (Personal

Chemistry) a 180°C durante 20 min. Se aislará el producto usando cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 91



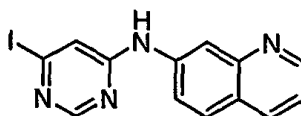
5

(a) 4,6-Diyodo-pirimidina.

Se calentó una mezcla de 4,6-dicloro-pirimidina (1,0 g, 6,70 mmoles), NaI (1,36 g, 9,00 mmoles), y ácido yodhídrico (20 ml, 151,4 mmoles) a 40°C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h adicionales. Se basificó la mezcla de reacción con NaOH acuoso 10 N (18 ml). Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 332 (M+1).

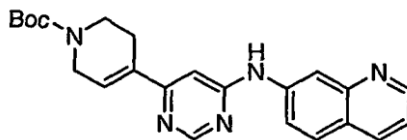
10

15

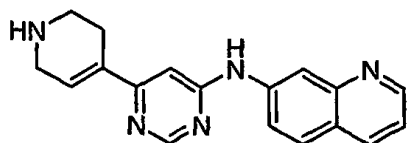


(b) (6-Yodo-pirimidin-4-il)-quinolin-7-il-amina

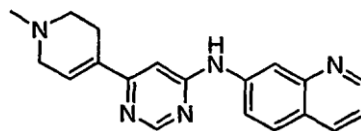
Puede prepararse este compuesto a partir de 4,6-diyodo-pirimidina y 7-aminoquinolina en presencia de K_2CO_3 y DMF.

**(c) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[6-(quinolin-7-il-amino)-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico**

Puede prepararse este compuesto a partir de (6-yodo-pirimidin-4-il)-quinolin-7-il-amina y éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico por medio de la reacción de acoplamiento de Suzuki.

**(d) Quinolin-7-il-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amina**

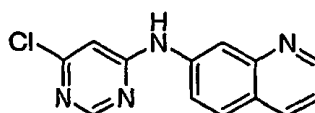
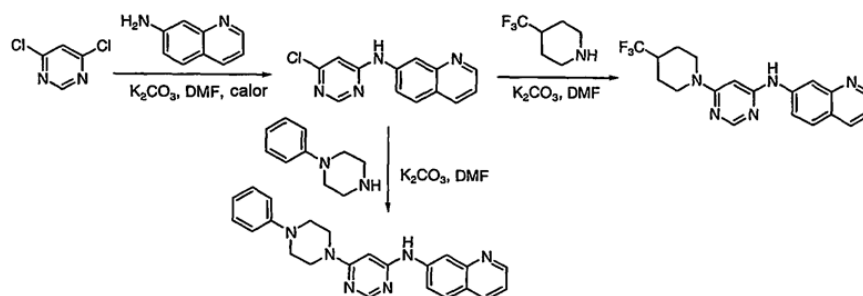
Puede prepararse este compuesto a partir del éster *terc*-butílico del ácido 4-[6-(quinolin-7-il-amino)-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en presencia de TFA y CH_2Cl_2 .

**(e) [6-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirimidin-4-il]-quinolin-7-il-amina**

Puede prepararse este compuesto a partir de quinolin-7-il-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirimidin-4-il]-amina y

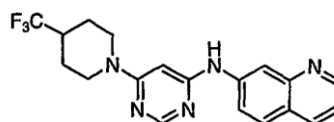
formaldehído en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y MeCN.

Ejemplo 92



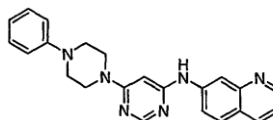
(a) (6-Cloro-pirimidin-4-il)-quinolin-7-il-amina

Puede prepararse este compuesto a partir de 4,6-dicloro-pirimidina y 7-aminoquinolina en presencia de K_2CO_3 y DMF.



(b) Quinolin-7-il-[6-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina

Puede prepararse este compuesto a partir de (6-cloro-pirimidin-4-il)-quinolin-7-il-amina y 4-trifluorometil-piperidina en presencia de K_2CO_3 y DMF.



(c) [6-(4-Fenil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-quinolin-7-il-amina

Puede prepararse este compuesto a partir de (6-cloropirimidin-4-il)-quinolin-7-il-amina y 1-fenil-piperazina en presencia de K_2CO_3 y DMF.

Flujo de entrada de Ca^{2+} inducido por capsaicina en las neuronas ganglionares de raíz dorsal primarias

Se diseccionaron ganglios de raíz dorsal (DRG) de 19 días de edad (E19) embrionarios de ratas Sprague-Dawley anestesiadas terminalmente, con embarazo controlado (Charles River, Wilmington, MA) y se recogieron en medio L-15 helado (Life Technologies, Grand Island, NY) que contenía suero de caballo inactivado por calor al 5% (Life Technologies). Entonces se disociaron los DRG en una suspensión de células individuales usando un sistema de disociación de papaína (Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ). Se sedimentaron las células disociadas a 200 x g durante 5 min. y se resuspendieron en EBSS que contenía inhibidor de ovomucoide 1 mg/ml, ovoalbúmina 1 mg/ml y ADNasa al 0,005%. Se centrifugó la suspensión celular a través de una disolución en gradiente que contenía inhibidor de ovomucoide 10 mg/ml, ovoalbúmina 10 mg/ml a 200 x g durante 6 min. para eliminar residuos celulares; y se filtró a través de una malla de nylon de 88 μm (Fisher Scientific, Pittsburg, PA) para eliminar cualquier agrupación. Se determinó el número de células con un hemocitómetro y se sembraron las células en placas de 96 pocillos recubiertas con poliornitina 100 $\mu g/ml$ (Sigma) y laminina de ratón 1 $\mu g/ml$ (Life Technologies) a 10×10^3 células/pocillo en un medio completo. El medio completo consiste en medio mínimo esencial (MEM) y F12 de Ham, 1:1, penicilina (100 U/ml), y estreptomicina (100 $\mu g/ml$) y factor de crecimiento nervioso (10 ng/ml), suero de caballo inactivado por calor al 10% (Life Technologies). Se mantuvieron los cultivos a 37°C, un 5% de CO_2 y un 100% de humedad. Para controlar el crecimiento de las células no neuronales, se incluyeron 5-fluoro-2'-desoxiuridina (75 μM) y uridina (180 μM)

en el medio. Se logró la activación de VR1 en estos ensayos celulares usando o bien un estímulo de capsaicina (que oscilaba desde 0,01-10 μM) o bien mediante un estímulo de ácido (adición de Hepes/Mes 30 mM tamponado a pH 4,1). También se sometieron a prueba los compuestos en un formato de ensayo para evaluar sus propiedades agonistas con respecto a VR1. Se sigue la activación de VR1 como función de la captación celular de calcio radiactivo ($^{45}\text{Ca}^{2+}$: Amersham CES3-2mCi).

Ensayo antagonista de capsaicina: Se incuban las células E-19 DRG en 3 días en cultivo con concentraciones en serie de antagonistas de VR1, en HBSS (solución salina tamponada con Hanks complementada con BSA 0,1 mg/ml y Hepes 1 mM a pH 7,4) durante 15 min., temperatura ambiente. Entonces se exponen las células a agonistas de VR1, capsaicina (500 nM), en tampón de activación que contiene BSA 0,1 mg/ml, Hepes 15 mM, pH 7,4, y $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 10 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ (Amersham CES3-2mCi) en F12 de Ham durante 2 min. a temperatura ambiente.

Los siguientes compuestos presentan valores de CI_{50} inferiores a 10 mM en el ensayo antagonista de ácido:

(1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-benzotriazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-indazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-indol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-indol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-indol-6-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1*H*-indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(1-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(6-fenilpirimidin-4-il)amina;

- (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[6-(4-trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]amina;
- (2,3-dimetil-1*H*-indol-7-il)-[6-(4-(trifluorometil)fenil)-pirimidin-4-il]amina;
- 5 (2-cloropiridin-3-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-cloroquinolin-8-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 10 (2-metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometil)fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
- 15 diclorhidrato de (2-metilaminoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2-metilbenzotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2*R*)-{6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2*H*,3*H*-benzo[1,4]dioxin-2-il}metanol;
- 20 (3,4-diclorofenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (3,4-dimetilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 25 (3-cloro-2-metilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (3*H*-benzotriazol-5-il)-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (3-metanosulfonilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 30 (3-metilbenzo[d]isotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina;
- (3-metilsulfanilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

- (4-cloro-3-trifluorometilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)-
pirimidin-4-il]amina;
- (4-clorofenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-2-il)-[6-(4-trifluorometil-
5 fenil)pirimidin-4-il]amina;
- (5-cloro-2-metilfenil)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
il]amina;
- (6-metoxipiridin-3-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
il]amina;
- 10 clorhidrato de [(2-morfolin-4-il)quinolin-7-il]-[6-(4-
trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- clorhidrato de [2-amino-6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-
(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
- [5-(4-*terc*-butilfenil)-6-fenil-piridazin-3-il]-(1*H*-indol-5-il)-
15 amina;
- [5-(4-*terc*-butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-il]-(2,3-
dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
- [6-(2-amino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-6-
il-amina;
- 20 [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-cloropirimidin-4-il]-(2,3-
dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpirimidin-4-il]-(2,3-
dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-4-il)amina;
- 25 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-5-il)amina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-6-il)amina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo-
[1,4]dioxin-6-il)amina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(3-metoxifenil)amina;
- 30 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]naftalen-1-ilamina;
- [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]fenilamina;
- [6-(4-*terc*-butilfenilpirimidin-4-il)quinolin-3-ilamina;
- {1'-acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-
trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina;

- {7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-1*H*-indol-2-il}metanol;
 {espiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 5 1-{3,3-dimetil-6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-2,3-dihidroindol-1-il}etanona;
 2-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]quinolin-8-ol;
 2-{5-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]piridin-2-iloxi}etanol;
- 10 3,4-dihidro-7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-1*H*-quinolin-2-ona;
 clorhidrato de 4-metil-7-{[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amino}quinolin-2-ol;
 6-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il-amino]-3,4-dihidro-2*H*-
- 15 naftalen-1-ona;
 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]quinolin-2-ol;
 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona;
 benzotiazol-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 20 benzotiazol-6-il-[5-(4-*terc*-butilfenil)-6-fenilpiridazin-3-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[5,6-bis-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]amina;
- 25 benzotiazol-6-il-[6-(2-ciclohexilmetilamino-4-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(2-naftil)-5-(4-trifluorometilfenil)-piridazin-3-il]amina;
- 30 benzotiazol-6-il-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-piridazin-3-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

- benzotiazol-6-il-[6-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]amina;
- benzotiazol-6-il-[6-fenil-5-(4-trifluorometilfenil)piridazin-3-il]amina;
- 5 benzotiazol-6-il-[6-piridin-3-il-5-(4-trifluorometilfenil)-piridazin-3-il]amina;
- benzotiazol-6-il-[6-piridin-4-il-5-(4-trifluorometilfenil)-piridazin-3-il]amina;
- N*-(4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-1*H*-
- 10 benzoimidazol-2-il}acetamida;
- N*-(4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-benzotiazol-2-il}acetamida;
- N*-(4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il-amino]-fenil}acetamida;
- 15 *N*⁴-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-1*H*-benzoimidazol-2,4-diamina;
- N*⁴-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-2,4-diamina;
- clorhidrato de *N*⁴-benzotiazol-6-il-6-(4-terc-
- 20 butilfenil)pirimidina-2,4-diamina;
- N*⁷-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,7-diamina;
- N*⁸-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,8-diamina;
- 25 naftalen-1-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- naftalen-2-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- o*-tolil-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- fenil-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- p*-tolil-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 30 quinolin-3-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- quinolin-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- quinolin-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- quinolin-8-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina; y
- quinolil-7-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

Ensayo antagonista de ácido: Se incuban previamente los compuestos con células E-19 DRG a temperatura ambiente durante 2 minutos antes de la adición de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ en tampón Hepes/Mes 30mM (ensayo final pH 5) y entonces se deja durante 2 minutos adicionales antes del lavado del compuesto. La concentración final de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ (Amersham CES3-2mCi) es de 10 $\mu\text{Ci/ml}$.

Ensayo agonista: Se incuban los compuestos con células E-19 DRG a temperatura ambiente durante 2 minutos en presencia de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ antes del lavado del compuesto. $^{45}\text{Ca}^{2+}$ final (Amersham CES3-2mCi) a 10 $\mu\text{Ci/ml}$.

Análisis y lavado del compuesto: Se lavan las placas de ensayo usando un lavador de placas ELX405 (Bio-Tek Instruments Inc.) inmediatamente tras el ensayo funcional. Lavar 3 X con PBS, BSA 0,1 mg/ml. Aspirar entre lavados. Leer las placas usando un MicroBeta Jet (Wallac Inc.). Entonces se calcula la actividad del compuesto usando algoritmos computacionales apropiados.

Protocolo de ensayo de $^{45}\text{calcio}^{2+}$

Pueden someterse a ensayo los compuestos usando líneas celulares de ovario de hámster chino que expresan de manera estable o bien VR1 humano o bien VR1 de rata con un promotor de CMV. Pueden cultivarse las células en un medio de crecimiento, pasarse habitualmente a una confluencia del 70% usando tripsina y sembrarse en una placa de ensayo 24 horas antes de la evaluación del compuesto.

Medio de crecimiento posible:

DMEM, alto contenido en glucosa (Gibco 11965-084).

Suero dializado al 10% (Hyclone SH30079.03).

1X aminoácidos no esenciales (Gibco 11140-050).

1X glutamina-pen-estrep (Gibco 10378-016).

Geneticina, 450 $\mu\text{g/ml}$ (Gibco 10131-035).

Pueden diluirse los compuestos en DMSO al 100% y someterse a prueba para determinar la actividad con respecto a varias unidades logarítmicas de concentración [40 μM - 2 pM]. Pueden diluirse adicionalmente los compuestos en tampón HBSS (pH 7,4) BSA 0,1 mg/ml, antes de la evaluación. La concentración de DMSO final en el ensayo sería del 0,5-1%. Puede controlarse cada placa de ensayo con un sólo tampón y un compuesto antagonista conocido (o bien capsazepina o bien uno de los antagonistas de VR1 descritos).

Puede lograrse la activación de VR1 en estos ensayos celulares usando o bien un estímulo de capsaicina (que oscila desde 0,1-1 μM) o bien mediante un estímulo de ácido (adición de Hepes/Mes 30 mM tamponado a pH 4,1). También pueden someterse a prueba los compuestos en un formato de ensayo para evaluar sus propiedades agonistas con respecto a VR1.

Ensayo antagonista de capsaicina: Pueden incubarse previamente los compuestos con células (que expresan o bien VR1 humano o bien de rata) a temperatura ambiente durante 2 minutos antes de la adición de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ y capsaicina y entonces dejarse durante 2 minutos adicionales antes del lavado del compuesto. Puede añadirse capsaicina (200 nM) en F12 de HAM, BSA 0,1 mg/ml, Hepes 15 mM a pH 7,4. El $^{45}\text{Ca}^{2+}$ final (Amersham CES3-2mCi) añadido puede ser de 10 $\mu\text{Ci/ml}$.

Ensayo antagonista de ácido: Pueden incubarse previamente los compuestos con células (que expresan o bien VR1 humano o bien de rata) durante 2 minutos antes de la adición de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ en tampón Hepes/Mes 30 mM (ensayo final pH 5) y entonces dejarse durante 2 minutos adicionales antes del lavado del compuesto. El $^{45}\text{Ca}^{2+}$ final (Amersham CES3-2mCi) añadido puede ser de 10 $\mu\text{Ci/ml}$.

Ensayo agonista: Pueden incubarse los compuestos con células (que expresan o bien VR1 humano o bien de rata) durante 2 minutos en presencia de $^{45}\text{Ca}^{2+}$ antes del lavado del compuesto.

El $^{45}\text{Ca}^{2+}$ final (Amersham CES3-2mCi) añadido puede ser de 10 $\mu\text{Ci/ml}$.

Análisis y lavado del compuesto: Se lavarían las placas de ensayo usando un lavador de placas ELX405 (Bio-Tek Instruments Inc.) inmediatamente tras el ensayo funcional. Puede lavarse con 3 x PBS, BSA 0,1 mg/ml, aspirando entre lavados. Entonces pueden leerse las placas usando un MicroBeta Jet (Wallac Inc.) y calcularse la actividad del compuesto usando algoritmos computacionales apropiados.

Pueden encontrarse proteínas y secuencias de ácidos nucleicos útiles en las patentes estadounidenses n.^{os} 6.335.180, 6.406.908 y 6.239.267, que se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor vaniloide, tales como dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable, psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica,

trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, pueden administrarse los compuestos de la presente invención por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye, subcutáneo, intravenoso, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusión o por vía intraperitoneal.

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende incluir también la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita el tratamiento preventivo, tales como, por ejemplo, dolor, inflamación y similares.

El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por receptor vaniloide, cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos de esta invención y/o las composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, que incluyen el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos habituales. Los niveles de dosificación del orden desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.

Pueden procesarse los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención según métodos convencionales de farmacia para

producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión, o un líquido. Se prepara preferiblemente la composición farmacéutica en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, de nuevo, puede determinarse usando métodos rutinarios.

También puede administrarse el principio activo mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

Las preparaciones inyectables, tales como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles, pueden formularse según lo conocido usando agentes de suspensión y agentes humectantes o dispersantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de

suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

5 Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán
10 en el recto y liberarán el fármaco.

 Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender
15 desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones semilíquidas o líquidas adecuadas para
20 la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, ungüentos, cremas o pastas) y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz.

 Para la administración, se combinan habitualmente los compuestos de esta invención con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Pueden mezclarse los compuestos con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio,
25 sales de calcio y sodio de ácidos sulfúricos y fosfóricos, goma arábiga, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico, y pueden formarse como comprimidos o cápsulas para la administración convencional. Alternativamente,
30 pueden disolverse los compuestos de esta invención en solución

salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material retardador, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Pueden prepararse las composiciones farmacéuticas en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, puede mezclarse el compuesto activo con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender además, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender además agentes de tamponamiento. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones puede comprender además adyuvantes,

tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Pueden obtenerse los isómeros ópticos mediante la resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante el tratamiento con un ácido o base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral ópticamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Aún otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en forma activada o un isocianato ópticamente puro. Pueden separarse los diastereoisómeros sintetizados mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y entonces pueden hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Pueden obtenerse igualmente los compuestos ópticamente activos de la invención usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Igualmente, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir, compuestos de la misma fórmula molecular pero en los que los átomos, en relación uno con respecto al otro, se disponen de manera diferente. En particular, los sustituyentes alquileo de los compuestos de

esta invención, se disponen e insertan de manera normal y preferible dentro de las moléculas tal como se indica en las definiciones de cada uno de estos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en ciertos casos, un experto en la técnica apreciará que es posible preparar compuestos de esta invención en los cuales estos sustituyentes están invertidos en orientación en relación con los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo al observado anteriormente excepto porque se inserta dentro de la molécula en la orientación invertida. Un experto en la técnica apreciará que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención deben considerarse como que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Pueden usarse los compuestos de la presente invención en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocinato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden estar cuaternizados con tales agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo, sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo, haluros de aralquilo como bromuros de

bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en aceite o agua.

Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

También se abarca en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento en los niveles sanguíneos y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una en la que no está en una forma activa de la molécula cuando se administra pero que pasa a ser terapéuticamente activa tras alguna actividad *in vivo* o biotransformación, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión hidrolítica o enzimática. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson and Tunek Drug Metabolism Review 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol,

imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de ácidos hidroxámicos de base de Mannich, su preparación y uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención, puede incluir, por ejemplo, los ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los ésteres metabólicamente lábiles, pueden incluir, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, iso-propoximetilo, α -metoxietilo, grupos tales como α -(alquiloxi(C₁-C₄))etilo, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-il-metilo, tales como 5-metilo-2-oxo-1,3,dioxolen-4-il-metilo, etc.; grupos alquil(C₁-C₃)tiometilo, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloiloximetilo, α -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo α -aciloxi- α -sustituidos, por ejemplo α -acetoxietilo.

Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizarse en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua o similares. Por tanto, las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, solvatos y/o hidratos del compuesto original o sus sales farmacéuticamente aceptables. Igualmente todas las formas de este tipo deben considerarse como que se encuentran dentro del alcance de la invención.

Mientras que los compuestos de la invención pueden administrarse como agente farmacéutico activo único, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como combinación, pueden formularse los agentes terapéuticos como

composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o tiempos diferentes, o pueden administrarse los agentes terapéuticos como una única composición.

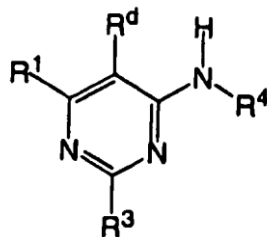
5 Lo anterior es simplemente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos dados a conocer. Las variaciones y los cambios que son obvios para un experto en la técnica pretenden encontrarse dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

10 De la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del alcance de las reivindicaciones puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

15

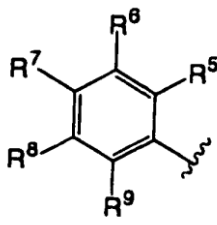
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura:



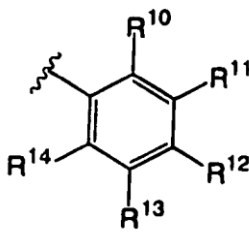
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es



R³ es, independientemente, en cada caso, H, halógeno, NH-alquilo C₁₋₃, -N(alquilo C₁₋₃)alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

R⁴ es



R⁵ es independientemente, en cada caso, R^f, R^g, halógeno, nitro, ciano, -OR^e, -OR^g, -O-alquilo C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquilo C₂₋₆-OR^f, -NR^aR^f, -NR^aR^g, -NR^f-alquilo C₂₋₆-NR^aR^f, -NR^f-alquilo C₂₋₆-OR^f, naftilo, -CO₂R^e, -C(=O)R^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=O)NR^aR^g, -NR^fC(=O)R^e, -NR^fC(=O)R^g, -NR^fC(=O)NR^aR^f, -NR^fCO₂R^e, -alquilo C₁₋₈-OR^f, -alquilo C₁₋₆-NR^aR^f, -S(=O)_nR^e, -S(=O)₂-NR^aR^f, -NR^aS(=O)₂R^e, -OC(=O)NR^aR^f, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰; o R⁵ es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S,

sustituido con 0, 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^6 es H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} -NR^aR^a, -O-alquil C_{2-6} -OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C_{1-4} , -NR^a-alquil C_{2-6} -NR^aR^a o -NR^a-alquil C_{2-6} -OR^a, -alquil C_{1-8} -OR^a, -alquil C_{1-6} -NR^aR^a, -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^6 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^7 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} acíclico, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} -NR^aR^a, -O-alquil C_{2-6} -OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C_{1-4} , -NR^a-alquil C_{2-6} -NR^aR^a, -NR^a-alquil C_{2-6} -OR^a, -alquil C_{1-8} -OR^a, -alquil C_{1-6} -NR^aR^a o -S(alquilo C_{1-6}); o R^7 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} ;

R^8 es independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -O-alquil C_{2-6} -NR^aR^a, -O-alquil C_{2-6} -OR^a, -NR^aR^a, -NR^a-haloalquilo C_{1-4} , -NR^a-alquil C_{2-6} -NR^aR^a, -NR^a-alquil C_{2-6} -OR^a, -alquil C_{1-8} -OR^a, -alquil C_{1-6} -NR^aR^a, -S(alquilo C_{1-6}), un anillo de fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} , o R^8 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

R^9 es independientemente, en cada caso, R^f , R^g , halógeno, nitro, ciano, $-OR^e$, $-OR^g$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-NR^aR^f$, $-NR^aR^g$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f , naftilo, $-CO_2R^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)-NR^aR^f$, $-C(=O)-NR^aR^g$, $-NR^fC(=O)R^e$, $-NR^fC(=O)R^g$, $-NR^fC(=O)NR^aR^f$, $-NR^fCO_2R^e$, $-alquil$ C_{1-8} - OR^f , $-alquil$ C_{1-6} - NR^aR^f , $-S(=O)_nR^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^aS(=O)_2R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, un anillo de fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ; o R^9 es un heterociclo de anillos de 4 ó 5 miembros saturado o insaturado que contiene un único átomo de nitrógeno, en el que el anillo está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-3} ; en el que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, $-O$ -haloalquilo C_{1-4} , O -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , O -alquil C_{2-6} - OR^a , $-NR^a$ -haloalquilo C_{1-4} , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-alquil$ C_{1-8} - OR^a , $-alquil$ C_{1-6} - NR^aR^a o $-S(alquilo$ $C_{1-6})$; o bien

R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 ó 4 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,

$-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$
 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} -
 OR^f ; o R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o
 5 insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N
 y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el
 puente está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes
 seleccionados de R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$, $-$
 $C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -
 10 alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,
 $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$
 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} -
 15 OR^f ; o R^{10} y R^{11} juntos son un puente de 3 átomos saturado o
 insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N
 y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el
 puente está sustituido con un sustituyente seleccionado de
 R^e , $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 20 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -
 alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,
 $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$
 25 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f
 y el puente está sustituido adicionalmente con 0 ó 1
 sustituyente seleccionado de R^e , oxo, halógeno, ciano,
 nitro, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$,
 $-OC(=O)R^e$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-}
 30 $_6$ - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-$
 $S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,
 $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$

$N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f y $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f ; y

R^{12} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{12} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros

o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituido con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{12} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3

10

25

alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,
 $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$
 5 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-$
 OR^f ; o R^{11} y R^{12} juntos forman un puente $-R^{11}-R^{12}-$
 seleccionado de $-O-C-C-O-$, $N-C-C-C-$ y $-N=C-C=C-$, en el que
 el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes
 seleccionados de $=O$, R^e , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)R^e$,
 10 $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OR^f$, $-OC(=O)R^e$, $-$
 $OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$, $-O$ -
 alquil $C_{2-6}-OR^f$, $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-$
 $S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$,
 15 $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-$
 $N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^f$ y $-NR^f$ -alquil $C_{2-6}-$
 OR^f ; y
 R^{10} se selecciona independientemente, en cada caso, de H,
 alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-$
 20 $C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-$
 $C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-$
 $OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$, $-O$ -
 alquil $C_{2-6}-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo
 C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-$
 25 $S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-$
 NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}),
 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-}
 8), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil $C_{2-6}-NR^aR^a$ y $-NR^a$ -alquil C_{2-}
 $6-OR^a$; o R^{10} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros
 30 o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o
 insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de
 N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1
 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7
 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3

átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a;

R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -

NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈),
-N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈),
-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; o R¹³ es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros
o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o
insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de
N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1
grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7
miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3
átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de
carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos
oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3
grupos seleccionados de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄,
halógeno, ciano, nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -
C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -
OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -OC(=O)NR^aR^a, -
OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-
alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂(alquilo
C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -
S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -
NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈),
-N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈),
-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-
OR^a; o R¹³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0, 1, 2 ó 3
grupos seleccionados de haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano,
nitro, -C(=O)(alquilo C₁₋₈), -C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -
C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)(alquilo C₁₋₈), -
OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -O-alquil C₂₋₆-
NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)(alquilo C₁₋₈), -
S(=O)₂(alquilo C₁₋₈), -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)(alquilo
C₁₋₈), -S(=O)₂N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -
S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)(alquilo C₁₋₈), -
N(R^a)C(=O)O(alquilo C₁₋₈), -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -
N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂(alquilo C₁₋₈),

$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ;

R^{14} se selecciona independientemente, en cada caso, de H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{14} es un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros

o bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo está condensado con 0 ó 1 grupo benzo y 0 ó 1 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S; en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el anillo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)O$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2$ (alquilo C_{1-8}), $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^a y $-NR^a$ -alquil C_{2-6} - OR^a ; o R^{14} es alquilo C_{1-4} sustituido con 0, 1, 2 ó 3

grupos seleccionados de haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, nitro, $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$, $-O\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}NR^aR^a$ y $-NR^a\text{-alquil } C_{2-6}\text{-}OR^a$;

R^a es independientemente, en cada caso, H, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} ;

R^b es un heterociclo seleccionado del grupo de tiofeno, pirrol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol, isotiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,4-tiatrizol, 1H-1,2,3,4-tetrazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3,5-tiatrizol, furano, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, tiolano, pirrolidina, tetrahidrofurano, 4,5-dihidrotiofeno, 2-pirrolina, 4,5-dihidrofurano, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, piridina, 2H-3,4,5,6-tetrahidropirano, tiano, 1,2-diazaperhidroína, 1,3-diazaperhidroína, piperazina, 1,3-oxazaperhidroína, morfolina, 1,3-tiazaperhidroína, 1,4-tiazaperhidroína, piperidina, 2H-3,4-dihidropirano, 2,3-dihidro-4H-tiopirano, 1,4,5,6-tetrahidropiridina, 2H-5,6-dihidropirano, 2,3-dihidro-6H-tiopirano, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, 3,4,5,6-tetrahidropiridina, 4H-pirano, 4H-tiopirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-ditiano, 1,4-

dioxano, 1,4-oxatiano, 1,2-oxazolidina, 1,2-tiazolidina,
 pirazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina,
 imidazolidina, 1,2,4-oxadiazolidina, 1,3,4-oxadiazolidina,
 1,2,4-tiadiazolidina, 1,3,4-tiadiazolidina, 1,2,4-
 5 triazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, 2-pirazolina,
 4-imidazolina, 2,3-dihidroisotiazol, 4,5-dihidroisoxazol,
 4,5-dihidroisotiazol, 2,5-dihidroisoxazol, 2,5-
 dihidroisotiazol, 2,3-dihidroisoxazol, 4,5-dihidrooxazol,
 2,3-dihidrooxazol, 2,5-dihidrooxazol, 4,5-dihidrotiazol,
 10 2,3-dihidrotiazol, 2,5-dihidrotiazol, 1,3,4-
 oxatiazolidina, 1,4,2-oxatiazolidina, 2,3-dihidro-1H-
 [1,2,3]triazol, 2,5-dihidro-1H-[1,2,3]triazol, 4,5-
 dihidro-1H-[1,2,3]triazol, 2,3-dihidro-1H-[1,2,4]triazol,
 4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol, 2,3-dihidro-
 15 [1,2,4]oxadiazol, 2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol, 4,5-
 dihidro-[1,2,4]tiadiazol, 2,3-dihidro-[1,2,4]tidiazol,
 2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol, 4,5-dihidro-
 [1,2,4]tiadiazol, 2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol, 2,3-
 dihidro[1,2,4]oxadiazol, 4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol,
 20 2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol, 2,3-dihidro-
 [1,2,4]tiadiazol, 4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol, 2,3-
 dihidro-[1,3,4]oxadiazol, 2,3-dihidro-[1,3,4]tiadiazol,
 [1,4,2]oxatiazol, [1,3,4]oxatiazol, 1,3,5-
 triazaperhidroína, 1,2,4-triazaperhidroína, 1,4,2-
 25 ditiazaperhidroína, 1,4,2-dioxazaperhidroína, 1,3,5-
 oxadiazaperhidroína, 1,2,5-oxadiazaperhidroína, 1,3,4-
 tiadiazaperhidroína, 1,3,5-tiadiazaperhidroína, 1,2,5-
 tiadiazaperhidroína, 1,3,4-oxadiazaperhidroína, 1,4,3-
 oxatiazaperhidroína, 1,4,2-oxatiazaperhidroína, 1,4,5,6-
 30 tetrahidropiridazina, 1,2,3,4-tetrahidropiridazina,
 1,2,3,6-tetrahidropiridazina, 1,2,5,6-
 tetrahidropirimidina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina,
 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 1,2,3,6-tetrahidropirazina,
 1,2,3,4-tetrahidropirazina, 5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina,

	5,6-dihidro-2H-[1,2]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]oxazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,2]oxazina,	5,6-dihidro-4H-[1,2]tiazina,
	5,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,2]tiazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,
5	5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]oxazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazina,	5,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,
	5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3]tiazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina,
10	3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazina,	1,2,3,6-tetrahidro-
	[1,2,4]triazina,	1,2,3,4-tetrahidro[1,2,4]triazina,
	1,2,3,4-tetrahidro-[1,3,5]triazina,	2,3,4,5-tetrahidro-
	[1,2,4]triazina,	1,4,5,6-tetrahidro-[1,2,4]triazina,
	5,6-dihidro-[1,4,2]dioxazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]dioxazina,
15	5,6-dihidro-[1,4,2]ditiazina,	2,3-dihidro-
	[1,4,2]dioxazina,	3,4-dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina,
	3,6-dihidro-2H-[1,3,4]oxadiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3,5]oxadiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3,5]oxadiazina,
	5,6-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina,	5,6-dihidro-4H-
20	[1,2,5]oxadiazina,	3,4-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina,
	3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazina,	3,4-dihidro-2H-
	[1,3,5]tiadiazina,	3,6-dihidro-2H-[1,3,5]tiadiazina,
	5,6-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina,	5,6-dihidro-4H-
	[1,2,5]tiadiazina,	5,6-dihidro-2H[1,2,3]oxadiazina,
25	3,6-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina,	5,6-dihidro-4H-
	[1,3,4]oxadiazina,	3,4-dihidro-2H-[1,2,5]oxadiazina,
	5,6-dihidro-2H-[1,2,3]tiadiazina,	3,6-dihidro-2H-
	[1,2,5]tiadiazina,	5,6-dihidro-4H-[1,3,4]tiadiazina,
	3,4-dihidro-2H-[1,2,5]tiadiazina,	5,6-dihidro-
30	[1,4,3]oxatiazina,	5,6-dihidro-[1,4,2]oxatiazina,
	2,3-dihidro[1,4,3]oxatiazina,	2,3-dihidro-[1,4,2]oxatiazina,
	4,5-dihidropiridina,	1,6-dihidropiridina,
	5,6-dihidropiridina,	2H-pirano,
	2H-tiopirano,	3,6-
	dihidropiridina,	2,3-dihidropiridazina,
		2,5-

- dihidropiridazina, 4,5-dihidropiridazina, 1,2-
 dihidropiridazina, 2,3-dihidropirimidina, 2,5-
 dihidropirimidina, 5,6-dihidropirimidina, 3,6-
 dihidropirimidina, 4,5-dihidropirazina, 5,6-
 5 dihidropirazina, 3,6-dihidropirazina, 4,5-dihidropirazina,
 1,4-dihidropirazina, 1,4-ditiopirano, 1,4-dioxina, 2H-1,2-
 oxazina, 6H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina,
 4H-1,3-oxazina, 6H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 4H-1,4-
 oxazina, 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-tiazina, 4H-1,2-tiazina,
 10 6H-1,3-tiazina, 4H-1,4-tiazina, 2H-1,2-tiazina, 6H-1,2-
 tiazina, 1,4-oxatipirano, 2H,5H-1,2,3-triazina, 1H,4H-
 1,2,3-triazina, 4,5-dihidro-1,2,3-triazina, 1H,6H-1,2,3-
 triazina, 1,2-dihidro-1,2,3-triazina, 2,3-dihidro-1,2,4-
 triazina, 3H,6H-1,2,4-triazina, 1H,6H-1,2,4-triazina, 3,4-
 15 dihidro-1,2,4-triazina, 1H,4H-1,2,4-triazina, 5,6-dihidro-
 1,2,4-triazina, 4,5-dihidro-1,2,4-triazina, 2H,5H-1,2,4-
 triazina, 1,2-dihidro-1,2,4-triazina, 1H,4H-1,3,5-
 triazina, 1,2-dihidro-1,3,5-triazina, 1,4,2-ditiazina,
 1,4,2-dioxazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-1,3,5-oxadiazina,
 20 6H-1,2,5-oxadiazina, 4H-1,3,4-oxadiazina, 4H-1,3,5-
 oxadiazina, 4H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,3,5-tiadiazina, 6H-
 1,2,5-tiadiazina, 4H-1,3,4-tiadiazina, 4H-1,3,5-
 tiadiazina, 4H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 6H-
 1,3,4-tiadiazina, 6H-1,3,4-oxadiazina y 1,4,2-oxatiazina,
 25 en el que el heterociclo está opcionalmente condensado de
 manera vecinal con un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado
 o insaturado que contiene 0, 1 ó 2 átomos seleccionados
 independientemente de N, O y S;
 R^c es independientemente, en cada caso, fenilo sustituido
 30 con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄,
 haloalquilo C₁₋₃, -OR^a y -NR^aR^a; o R^c es un heterociclo de
 anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que
 contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados
 independientemente de N, O y S, en el que no más de 2 de

los miembros del anillo son O o S, en el que el heterociclo está opcionalmente condensado con un anillo de fenilo, y los átomos de carbono del heterociclo están sustituidos con 0, 1 ó 2 grupos oxo, en el que el heterociclo o anillo de fenilo condensado está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -OR^a y -NR^aR^a;

R^d es hidrógeno o -CH₃;

R^e es, independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₉ sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^a, -O-alquil C₂₋₆-OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a-alquil C₂₋₆-NR^aR^a y -NR^a-alquil C₂₋₆-OR^a; y en el que el alquilo C₁₋₉ está adicionalmente sustituido con 0 ó 1 grupo seleccionado independientemente de R^g;

R^f es, independientemente, en cada caso, R^e o H; y

R^g es, independientemente, en cada caso, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el que los átomos de carbono del anillo están sustituidos con 0 ó 1 grupo oxo;

n es independientemente, en cada caso 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R⁷ es alquilo C₃₋₅ o haloalquilo C₁₋₂; y

R¹⁰ y R¹¹ juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, siempre que la combinación de átomos de O y S no sea mayor de 2, en el

que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f; o, alternativamente, R¹¹ y R¹² juntos forman un puente -R¹¹-R¹²- seleccionado de -O-C-C-O-, -N-C-C-C- y -N=C-C=C-, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de =O, R^e, halógeno, ciano, nitro, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f y -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ es alquilo C₃₋₅ o haloalquilo C₁₋₂.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹¹ y R¹² juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con R^e, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, -C(=O)NR^aR^f, -C(=NR^a)NR^aR^f, -OR^f, -OC(=O)R^e, -OC(=O)NR^aR^f, -OC(=O)N(R^f)S(=O)₂R^e, -O-alquil C₂₋₆-NR^aR^f, -O-alquil C₂₋₆-OR^f, -SR^f, -S(=O)R^e, -S(=O)₂R^e, -S(=O)₂NR^aR^f, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)R^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)OR^e, -S(=O)₂N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -NR^aR^f, -N(R^f)C(=O)R^e, -N(R^f)C(=O)OR^e, -N(R^f)C(=O)NR^aR^f, -N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f, -N(R^f)S(=O)₂R^e, -N(R^f)S(=O)₂NR^aR^f, -NR^f-alquil C₂₋₆-NR^aR^f o -NR^f-alquil C₂₋₆-OR^f.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{11} y R^{12} juntos son un puente de 3 átomos saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de O, N y S siendo los átomos restantes carbono, en el que el puente está sustituido con $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^aR^f$, $-C(=NR^a)NR^aR^f$, $-OC(=O)NR^aR^f$, $-OC(=O)N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-O$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f , $-O$ -alquil C_{2-6} - OR^f , $-SR^f$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2NR^aR^f$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)R^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)OR^e$, $-S(=O)_2N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=O)R^e$, $-N(R^f)C(=O)OR^e$, $-N(R^f)C(=O)NR^aR^f$, $-N(R^f)C(=NR^a)NR^aR^f$, $-N(R^f)S(=O)_2R^e$, $-N(R^f)S(=O)_2NR^aR^f$, $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - NR^aR^f o $-NR^f$ -alquil C_{2-6} - OR^f .
6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de: (1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-benzotriazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-6-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1*H*-indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (1-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-(6-fenilpirimidin-4-il)amina;
- (2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- (2,3-dimetil-1*H*-indol-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

- (2-cloroquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 (2-cloroquinolin-8-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 5 (2-metoxiquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 (2-metil-1*H*-benzoimidazol-4-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 10 diclorhidrato de (2-metilaminoquinolin-7-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 (2-metilbenzotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 (2*R*)-{6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-2*H*,3*H*-benzo[1,4]dioxin-2-il}metanol;
- 15 (3*H*-benzotriazol-5-il)-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 (3-metilbenzo[d]isotiazol-5-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
- 20 (5,6,7,8-tetrahidro[1,8]naftiridin-2-il)-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 clorhidrato de [(2-morfolin-4-il)quinolin-7-il]-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 [6-(2-amino-4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-6-ilamina;
- 25 [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-cloropirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpirimidin-4-il]-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
- 30 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-4-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-5-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(1*H*-indol-6-il)amina;

[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-il]-(2,3-
 dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)amina;
 [6-(4-*terc*-butilfenilpirimidin-4-il)quinolin-3-ilamina;
 {1'-acetilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-
 5 trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 {7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-
 indol-2-il}metanol;
 {espiro[ciclopropano-1,3'-indolin-6'-il]}-[6-(4-
 trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;
 10 1-{3,3-dimetil-6-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
 ilamino]-2,3-dihidroindol-1-il}etanona;
 2-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-
 8-ol;
 3,4-dihidro-7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
 15 ilamino]-1*H*-quinolin-2-ona;
 clorhidrato de 4-metil-7-{[6-(4-
 trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amino}quinolin-2-ol;
 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]quinolin-
 2-ol;
 20 7-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1,3-
 dihidroindol-2-ona;
 benzotiazol-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
 il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(2-ciclohexilmetilamino-4-
 25 trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidin-4-
 il]amina;
 benzotiazol-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
 il]amina;
 30 *N*-{4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilamino]-1*H*-
 benzoimidazol-2-il}acetamida;
N-{4-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-
 ilamino]benzotiazol-2-il}acetamida;

N^4 -[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]-1*H*-benzoimidazol-2,4-diamina;

N^4 -[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]benzotiazol-2,4-diamina;

clorhidrato de N^4 -benzotiazol-6-il-6-(4-*terc*-butilfenil)pirimidina-2,4-diamina;

N^7 -[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,7-diamina;

N^8 -[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]quinolina-2,8-diamina;

quinolin-3-il-(6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il)amina;

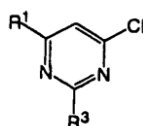
quinolin-5-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

quinolin-6-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina;

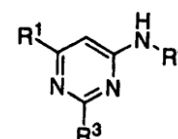
quinolin-8-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina; y

quinolil-7-il-[6-(4-trifluorometilfenil)pirimidin-4-il]amina.

7. Método de preparación de compuesto según la reivindicación 1, que comprende la etapa de:



hacer reaccionar con R^4NH_2 para formar



8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea histamínica, síndromes vasculares mixtos y no vasculares, cefalea tensional,

- 5 inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios de la vejiga o de vejiga inestable,
- 10 psoriasis, afecciones de la piel con componentes inflamatorios, estados inflamatorios crónicos, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido por el sistema simpático, síndromes de desaferentación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, alteraciones de la motilidad visceral en las regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas de
- 15 la piel, prurito, vitíligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrotizantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga en un mamífero.
- 20
10. Uso de un compuesto según la reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático en un mamífero.
- 25
11. Uso de un compuesto según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, inflamatorio y neuropático en un mamífero.