(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 506 090**

(51) Int. CI.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)
C07D 241/06 (2006.01)
C07D 241/36 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 07855102 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2114948**

(54) Título: **Inhibidores de la (ADP-ribosa) polimerasa**

(30) Prioridad:

28.12.2006 US 882270 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2014

(73) Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

(72) Inventor/es:

GIRANDA, VINCENT L.;
MIYASHIRO, JULIE M.;
PENNING, THOMAS D. y
WOODS, KEITH W.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la (ADP-ribosa) polimerasa

Campo de la invención

La invención se refiere a inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, formas de fabricarlos y métodos para tratar pacientes con el uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

La poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) es esencial para facilitar la reparación del ADN, controlar la transcripción de ARN, la mediación en la muerte celular y regular la respuesta inmunitaria. Esta actividad convierte en dianas a los inhibidores de la PARP para varios trastornos. Los inhibidores de la PARP han demostrado una utilidad para tratar enfermedades tales como la lesión por reperfusión en la isquemia, enfermedades inflamatorias, infecciones por retrovirus, infarto de miocardio, ictus y otros traumas neurales, trasplante de órganos, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, artritis, gota y enfermedad inflamatoria intestinal del intestino grueso, Inflamación del SNC tal como EM y encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis, diabetes y enfermedad de Parkinson, toxicidad hepática tras la sobredosis de acetaminofén, toxicidades cardíaca y renal producidas por agentes anti-neoplásicos basados en doxorrubicina y platino y daños en la piel secundarios a las mostazas sulfuradas. También se ha mostrado que los inhibidores de la PARP potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, descendiendo la metástasis, y prologando la supervivencia de los animales con tumores. Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de la PARP en las técnicas terapéuticas.

La siguiente bibliografía desvela moléculas tricíclicas fusionadas que pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer;

KHER, SUNIL M. Y COL: "Regiospecific Oxidative Nitration of 3,4-Dihydro-6,7-disubstituted Quinoxaline-2(1H)-ones Gives 1,4-Dihydro-5-nitro-6,7-disubstituted Quinoxaline-2; 3-diones, Potent Antagonists at the NMDA/Glycine Site" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1995), 60(18), 5838-42, CODEN: JOCEAH; ISSN; 0022-3263, 1995, XP002494233.

ADEGOKE, E.A. Y COL: "Polycyclic nitrogen compounds. Part II, Tricyclic quinoxalinones and their 4- o 6-aza analogs" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1983), 20(6) ,1509-12, CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1983; XP002494234.

ADEGOKE, E, A, Y COL: "Polycyclic nitrogen compounds. Part I. Synthesis of new heterotricyclic quinoxalinones with bridgehead nitrogen atoms" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1982) ,19(5), 1169-72, CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1982, XP002494235.

BASE DE DATOS CA [En internet] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; 1954, HOLLEY, ROBERT W. Y COL: "Stepwise degradation of peptides" XP002494254 recopilado del Nº de registro de la base de datos STN 1954:14382.

BASE DE DATOS CA [En internet] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; DE LA LLOSA, PEDRO Y COL: "Amino acids and peptides. III. Systematic degradation of peptides by reduction of the N-(2-nitro-4-methylsulfonyl)-phenyl derivatives" XP002494255 recopilado del Nº de registro de la base de datos STN 1961; 32810.

BABAJIDE I, ALO Y COL: "Use of the nuclear overhauser effect in the determination of the orientation of aromatic substitution in tricyclic quinoxalinones" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKINS TRANSACTIONS 1, ORGANIC AND BIOORGANIC CHEMISTRY, vol. 2, 1988, páginas 1997-1999, XP009105112.

PING CHEN Y COL: "Reaction of quinoxalin-2-ones with TosMIC reagents: syntehesis of imidazo [1,5-a] quinoxalin-4-ones" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, 2001, páginas 4293-4295, XP002494237.

CECCARELLI, STEFANO Y COL; "Imidazo [1,2-a] quinoxalin-4-amines: a novel class of nonxanthine Al-adenosine receptor antagonists" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1998), 33(12), 943-955 CODEN: EJMCA5; ISSN: 0223-5234, 1998, XP002494238.

MCQUAID, LORETTA A. Y COL: "Synthesis and excitatory amino acid pharmacology of a series of heterocyclicfused quinoxalinones and quinazolinones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY:(1992), 35(18), 3319-24 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992, XP002494239.

DAVEY, DAVID, D, Y COL: "Novel compounds possessing potent cAMP and cGMP phosphodiesterase inhibitory activity. Syntheses and cardiovascular effects of a series of imidazo [1,2-a] quinoxalinones and imidazo [1,5-a] quinoxalinones and their aza analogs" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1991), 34(9), 2671-7 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623,1991, XP002494261.

OHMORI, JUNYA Y COL: "8-(1H-Imidazol-1-yl)-7-nitro-4(5H)-imidazo [1,2-a] quinoxalinone and Related Compounds: Synthesis and Structure-Activity Relationships, for the AMPA-type Non-NMDA Receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 40(13), 2053-2063 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623,1997, XP002494241.

PING CHEN Y COL: "Synthesis and SAR of novel imidazoquinoxaline-based Lek inhibitors: improvement of cell potency" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12,2002, páginas 3153-3156, XP002494242.

CAMPIANI, GIUSEPPE Y COL: "Quinoxalinylethylpyridylthioureas (QXPTs) as Potent Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibitor. Further SAR Studies and Identification of a Novel Orally Bioavailable Hydrazine- Based Antiviral Agent" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2001), 44(3), 305-315 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623,2001, XP003001665.

CHICHARRO, ROBERTO Y COL; "Synthesis of tri- and tetracyclic condensed quinoxalin-2-ones fused across the C-3-N-4 bond" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2003), (12), 2314-2326 CODEN: EJOCFK; ISSN: 1434-193X, 2003, XP002494244.

CAMPIANI, GIUSEPPE Y COL: "Pyrroloquinoxaline derivatives as high-affinityand selective 5-HT3 receptor agonists: synthesis, further structure-activity relationships, and biological studies" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1999), 42(21) ,4362-4379 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623,1999, XP002494245.

GUILLON, JEAN Y COL: "Synthesis, Antimalarial Activity, and Molecular. Modeling of New Pyrrolo [1,2-a] quinoxalines, Bispyrrolo [1,2-a] quinoxalines, Bispyrido [3,2-e] pyrolo [1,2-a] pyrazines, and Bispyrrolo [1,2-a] thieno [3,2-e] pyrazines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2004), 47(8), 1997-2009 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2004, XP00244246.

BASE DE DATOS CA [En internet] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; 2005, STIEN, D.; "Synthesis of amides from carbonic acid derivatives" XP002494256 recopilado del Nº de registro de la base de datos STN 2006:358719.

BASE DE DATOS CA [En internet] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; 1991, CAMPIANI, G. ET
AL: "Polycondensed heterocycles, VII. A convenient synthesis of pyrrolo [1,2-a] quinoxaline derivatives by intramolecular aromatic nucleophilic displacement" XP002494257 recopilado del Nº de registro de la base de datos STN 1991:607948.

D1 BASE DE DATOS CA [En internet] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU.; 2003, CAMPIANI, G. Y COL; "Non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors synthesis and biological evaluation of novel quinoxalinylethylpyridylthioureas as potent antiviral agents" XP002494258 recopilado del. Nº de registro de la base de datos STN 2000:311666.

HERVÉ PRUNIER Y COL: "Novel and selective partial agonists of 5-HT3 receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.40, 1997, páginas 1808-1819, XP002494247.

US-A-4 446 323 (FREED MEIER E [EE. UU.] Y COL) 1 de mayo de1984 (01-05-1984).

WO 2004/078714 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [EE. UU.]; CHEN BANG-CHI [EE. UU.]; SUNDEEN JOSEPH E [EE. UU.] 16 de septiembre de 2004 (16-09-2004).

WO 2006/072608 A (UNIV SIENA [IT]; CAMPIANI GUISEPPE [IT]; BUTINI STEFANIA [IT]; FATTORU) 13 de julio de 2006 (13-07-2006).

US-A-5 405 847 (DIETER HANS-REINHOLD [DE] Y COL) 11 de Abril de 1995 (11-04-1995).

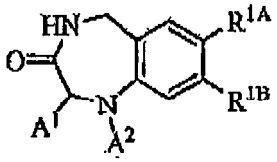
WO 2006/094210 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [EE. UU.]; MILNE JILL [EE. UU.]; NORMINGTON KARL D 8 de septiembre de 2006 (08-09-2006).

US-B1-6 235 740 (BARRISH JOEL C [EE. UU.] Y COL) 22 de mayo de 2001 (22-05-2001).

Sin embargo, ninguno de ellos sugiere compuestos en los que el anillo nitrogenado contenga 7 átomos en lugar de 6. Además no sugieren que modificando un anillo de 6 en un anillo de 7 en el tri-heterocilco condensado las propiedades anticancerosas de toda la molécula aún se conserven.

Sumario de la invención

Por lo tanto, una realización de esta invención pertenece a compuestos que inhiben la actividad de la poli(ADP-ribosa)polimerasa y tienen la fórmula III



III

o una sal de los mismos, donde

A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina;

uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_a$;

R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5;

R^2 es fenilo;

R^3 es heteroareno;

R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados;

R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10};

R^7 es fenilo;

R^8 es heteroareno;

R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados;

R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A};

R^{12} es fenilo;

R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{14A} es alquilo;

R^{11} es R^{12} o R^{19};

R^{18} es heterocicloalquilo;

R^{19} es alquilo;

donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23};

R^{23} es R^{27};

R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28};

R^{28} es fenilo;

donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); y

donde los restos representados por R^3, R^7, R^8, R^{12} y R^{14} están independientemente sin sustituir o adicionalmente sin sustituir o independientemente sustituidos o adicionalmente sustituidos con R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I.

Aún otra realización comprende composiciones farmacéuticas que componen un compuesto que tiene la fórmula III y un excipiente.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en la inhibición de PARP en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en la reducción del volumen tumoral en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en el tratamiento de la leucemia, el cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de pecho o carcinomas cervicales en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en la potenciación de una terapia de cáncer citotóxico en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende un compuesto que tiene la fórmula III para su uso en la potenciación de una terapia de radiación en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Aún otra realización comprende los compuestos:

8-(((dimetilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-((pirrolidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][l,4]benzodiazepin-4-ona,
8-(((isopropilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-(((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-((((ciclohexilmetil)amino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-(((bencilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-(((ciclopentilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-((piperidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro,4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,
8-[((ciclohexilamino)metil]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona,

y sales, profármacos, ésteres, amidas, sales de fármacos, sales de ésteres y sales de amidas terapéuticas de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Los restos variables de compuestos en el presente documento se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden incluirse específicamente.

Pretende entenderse que las valencias apropiadas se mantienen para todas las combinaciones en el presente documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos.

También pretende entenderse que una realización específica de un resto variable puede ser igual o diferente que otra realización específica que tiene el mismo identificador.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que se indican a continuación son: "DMF" para N,N-dimetilformamida, "DMSO" para dimetilsulfóxido, "HATU" para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "TFA" para ácido trifluoroacético, "THF" para tetrahidrofurano, y "Pd/C" para paladio/carbono.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tales como alquenilo C_2, alquenilo C_3, alquenilo C_4, alquenilo C_5, alquenilo C_6 y similares.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo monovalentes y saturados de cadena lineal o ramificada, tales como alquilo C_1, alquilo C_2, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5, alquilo C_6 y similares.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen más de uno de un triple carbono-carbono, tal como alquinilo C_2, alquinilo C_3, alquinilo C_4, alquinilo C_5, alquinilo C_6 y similares.

El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo saturados cíclicos o bicíclicos, tales como cicloalcano C_4, cicloalcano C_5, cicloalcano C_6, cicloalcano C_7, cicloalcano C_8, cicloalcano C_9, cicloalcano C_{10}, cicloalcano C_{11}, cicloalcano C_{12} y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo monovalentes y saturados cíclicos y bicíclicos, tales como cicloalquilo C_3, cicloalquilo C_4, cicloalquilo C_5, cicloalquilo C_6, cicloalquilo C_7, cicloalquilo C_8, cicloalquilo C_9, cicloalquilo C_{10}, cicloalquilo C_{11}, cicloalquilo C_{12} y similares.

El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo cíclicos y bicíclicos que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tales como cicloalqueno C_5, cicloalqueno C_6, cicloalqueno C_7, cicloalqueno C_8, cicloalqueno C_9, cicloalqueno C_{10}, cicloalqueno C_{11}, cicloalqueno C_{12} y similares.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarburo monovalentes cíclicos que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tales como cicloalquenilo C_4, cicloalquenilo C_5, cicloalquenilo C_6, cicloalquenilo C_7, cicloalquenilo C_8, cicloalquenilo C_9, cicloalquenilo C_{10}, cicloalquenilo C_{11}, cicloalquenilo C_{12} y similares.

El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, se refiere a furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazoilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH_2 reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH_2 reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH_2 reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH reemplazados por N.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres restos CH_2 reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO_2 o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH reemplazados por N.

La expresión "resto cíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y fenilo.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en estos átomos. Los átomos que tienen un exceso de una configuración sobre la otra, se asignan a la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente el 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente el 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente el 99%. Por consiguiente, esta invención pretende incluir mezclas racémicas, diaestereoisómeros relativos y absolutos y los compuestos de los mismos.

Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos sustituyentes mayores en el mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes mayores en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de una mezcla de los isómeros "Z" y "E".

Los compuestos de esta invención que contienen los restos NH, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos que forman profármacos. Los restos que forman profármacos se retiran mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen NH, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, OH o SH libre *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar dichas propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o hidrofobicidad, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración tisular y la tasa de aclaramiento.

Los metabolitos de compuestos de esta invención, producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratar enfermedades causadas o exacerbada por la poli(ADP-ribosa)polimerasa no regulada o sobreexpresada.

Ciertos compuestos precursores de compuestos de esta invención pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen la Fórmula I y pueden tener también así utilidad para tratar enfermedades causadas o exacerbadas por la poli(ADP-ribosa)polimerasa no regulada o sobreexpresada.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma de sales de adición de ácidos, sales de adición básicas o zwitteriones. Las sales de compuestos de esta invención se preparan durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición de ácidos son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto de esta invención con ácido. Por consiguiente, las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsufonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, pirato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen la Fórmula I pretenden incluirse por esta invención. Las sales de adición básicas de los compuestos son las obtenidas a partir de la reacción de los compuestos que tienen la Fórmula I con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica y vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la presente invención depende del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la gravedad de la misma, la composición que lo contiene, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la tasa de aclaramiento y si se co-administra otro fármaco o no. La cantidad de un compuesto de la presente invención para fabricar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes de desintegración, emulsionantes, extensores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, aromas, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes de volumen, y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar radiomarcadas con un isótopo radioactivo tal como carbono (es decir ^{13}C), hidrógeno (es decir, ^{3}H), nitrógeno (es decir, ^{15}N), fósforo (es decir, ^{32}P), azufre (es decir, ^{35}S), yodo (es decir, ^{125}I), y similares. Los isótopos radioactivos se pueden incorporar en los compuestos que tienen la Fórmula I por reacción del mismo y un agente radioactivo derivado o incorporando una radiomarcador intermedio en sus síntesis. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I son útiles para aplicaciones tanto pronósticas como

diagnósticas y para técnicas de imagen in vivo e in vitro.

Los compuestos de la presente invención se puede incorporar en dispositivos tales como, pero sin limitarse a estos, implantes arterio-venosos, endoprótesis biliares, implantes de derivación, catéteres, anastomosis del sistema nervioso central, endoprótesis coronaria, globos de suministro de fármacos, endoprótesis periféricas y endoprótesis en uréteres, cada uno de los cuales se pueden utilizar en áreas tales como, pero sin limitarse a estas, el sistema vascular para la introducción de un compuesto que tiene la Fórmula I en tejidos u órganos seleccionados del cuerpo. Una medida de la efectividad de compuestos que tienen la Fórmula I es la reducción o eliminación de los trombos asociados a los dispositivos y las complicaciones asociadas a los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como radiosensibilizantes que aumentan la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a estos, radioterapia de rayo externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención para administrarse por vía oral incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilen glicol; carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de coco, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen de trigo, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato magnésico, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, sulfato lauril sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I para administrarse por vía oftálmica u oral incluyen, por ejemplo, 1,3-butilen glicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I para administrarse por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I para administrarse por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio U.S.P. o isotónica, agua y mezclas de los mismos. Excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I para administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de coco, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

También se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de la Bcr-Abl quinasa, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependientes de la ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de leucemia vírica (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, antibióticos de intercalación, inhibidores de quinasas, inhibidores de la rapomicina diana de mamíferos, inhibidores de la quinasa regulada por la señal extracelular activada por mitógeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), quimioterápicos basados en el platino, inhibidores de la quinasa similar a polo, inhibidores del proteosoma, análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, alcaloides vegetales, retinoides/deltoides, inhibidores de la topoisomerasa y similares.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apasione, bendamustina, brostalicina, busulfan, carbocona, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazine™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen los inhibidores del receptor tirosina quinasa específico endotelial (Tie-2), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2) inhibidores de la metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), inhibidores del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular análogos a la trombospondina (VEGFR) y similares.

Los inhibidores de la aurora quinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de la Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de la CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS- 5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA®) (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-ethyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-IH-pyrrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores del EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFr, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2vacuna), APC-8024 (HER-2vacuna), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen el depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxin, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de la HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de la MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofin crema, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN ® (carboplatino), satraplatino y similares.

Los inhibidores de la quinasa similar a polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de la Trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores del VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT®-(sunitinib, SU-11248), trampa VEGF, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (premetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, elfornitina, EICAR, enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, hidroxiurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirin, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos de intercalación aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epribucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirrubicina), etopósido, exatecán, 10-hydroxycamptothecin, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirearbucina, pixantrona, rubitecán,

sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant),FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, leuprolida acetato, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEXCR® (tamoxifeno citrato), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vantas, VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (liposomal tretinoina), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a estos, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen los interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (Interferón alfa), BAM-002, BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno citotóxico de linfocitos 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS®(BCG Live (Intravesical)), ubenimex, VIRULIZIN® (modificador de la respuesta biológica obtenido de bilis bovina), Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células tisulares dirigiéndolas para que tengan una actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinan, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de la pirimidina incluyen citarabina (ara C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de la purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

Los agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil) amino) piridin-3-il)-4-metoxibenzensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

También se pretende que los compuestos de la presente invención se utilicen como un radiosensibilizante que aumenta la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a estos, radioterapia de rayo externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterápicos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (AdSCMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I: poli C 12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazarotne), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cachectina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), Cava™ (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX™ (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, 5,6-dimetilxantenona-4- ácido acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (T4N5 loción de liposomas), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente contra el Papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), gastrinmune, genasense, GMK (vacuna conjugada con ganglióside),

GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxina, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-methylenetetrahydrofolate, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE (tratamiento vacunal del melanoma), OncoVAX (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OvaRex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona del ginseng que comprende 20(S) protopanaxadiol (aPPD) y 20(S) protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna en investigación contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces estaurosporas), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, thalidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio) quinazolina), TNFerade™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor-α de necrosis tumoral), TRACLEBR® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido arsénico), VIRULIZIN®, ukraína (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alfa beta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

Se espera que los compuestos de la presente invención también inhibirán el crecimiento de células derivadas de un cáncer o una neoplasia pediátricos incluyendo el rabdomiosarcoma embrionario, la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, la leucemia mielógena aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor anaplásico de Wilm difuso pediátrico, tumor de Wilm con histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cáncer de células pre-B pediátrico (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, y similares (los pertenecientes comúnmente a la Solicitud de Estados Unidos serie Nº 10/988,338. Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y trastornos autoinmunes que incluyen, el síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4);1283-92; y New England Journal of Medicine Sep 2004; 351(14); 1409-1418).

Inhibición de la PARP

Se adquirieron el dinucleótido nicotinamida [2,5',8-3H] adenina y perlas SPA de estreptavidina en Amersham Biosiences (Buckinghamshire, U.K.). La poli (ADP-Ribosa) polimerasa recombinante humana (PARP), purificada a partir de E. coli y 6-Biotina-I7-NAD^+, se adquirieron en Trevigen (Gaithersburg, MD). NAD+, histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida y el ADN de timo de ternera (dcADN) se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO). La secuencia MCAT que contiene el oligonucleótido con una estructura vástago lazo se obtuvo a partir del factor-α de necrosis tumoral), TRACLEBR® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido arsénico), VIRULIZIN®, ukraína (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), vitaxin (anticuerpo anti-alfa beta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

Se espera que los compuestos que tienen la fórmula I también inhibirán el crecimiento de células derivadas de un cáncer o una neoplasia pediátricos incluyendo el rabdomiosarcoma embrionario, la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, la leucemia mielógena aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor anaplásico de Wilm difuso pediátrico, tumor de Wilm con histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cáncer de células pre-B pediátrico (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel, y similares (los pertenecientes comúnmente a la Solicitud de Estados Unidos serie Nº 10/988,338. Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y trastornos autoinmunes que incluyen, el síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4);1283-92; y New England Journal of Medicine Sep 2004; 351(14); 1409-1418).

Inhibición de la PARP

Se adquirieron el dinucleótido nicotinamida [2,5',8-3H] adenina y perlas SPA de estreptavidina en Amersham Biosiences (Buckinghamshire, U.K.). La poli (ADP-Ribosa) polimerasa recombinante humana (PARP), purificada a partir de E. coli y 6-Biotina-I7-NAD^+, se adquirieron en Trevigen (Gaithersburg, MD). NAD+, histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida y el ADN de timo de ternera (dcADN) se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO). La secuencia MCAT que contiene el oligonucleótido con una estructura vástago lazo se obtuvo a partir del diamidino-2-fenilindol (DAPI) en solución de bloqueo a 37 ºC durante 60 minutos. Tras lavar con PBS-TWEEN20® 5 veces, se llevó a cabo el análisis utilizando un FMAX FLUORESCENCE MICROPLATE READER® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), configurado a una longitud de onda de excitación de 490 nm y una longitud de onda de emisión de 528 nm para el 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (FITC) o a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm para (DAPI). La actividad de la PARP (señal FITC) se normalizó con el número de células (DAPI).

El ensayo celular mide la formación de ADP-ribosa por la PARP en las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran las membranas celulares e inhiben la PARP en las células intactas. Los datos de la K_i (nM) se determinaron a partir de curvas de inhibición a varias concentraciones de sustrato como se muestra en la TABLA 1.

TABLA 1

Inhibición de PARP por los compuestos representativos. Solamente los Ejemplos 26-29, 31-33 y 57 y 58 forman parte de la presente invención

Ejemplo	PARP-1 (K_i, nM)	Célula, CE_{50}, nM
1	474	
2	91	
3	83	
4	179	
5	49	39
6	11	9,6
7	6	5,4
8	99	
9	206	
10	26	12
11	127	
12	32	13
13	44	37
14	99	
15	48	29
16	51	
17	130	
18	79	
19	47	31
20	131	
21	280	

Ejemplo	PARP-1 (K_i, nM)	Célula, CE_{50} nM
46	130	
47	2160	
48	>9500	
49	1350	
50	1960	
51	778	
52	698	
53	917	
54	635	
55	1500	
56	909	
57	1140	
58	1440	
59	634	
60	318	
61	134	
62	38	106
63	211	
64	369	
65	427	
66	23	32

Ejemplo	PARP-1 (K_i, nM)	Célula, CE_{50}, nM
22	330	
23	519	
24	5180	
25	2850	
26	492	
27	1120	
28	1470	
29	1500	
30	2650	
31	1490	
32	809	
33	554	
34	114	
35	63	48
36	3490	
37	98	
38	340	
39	71	
40	1500	
41	284	
42	7790	
43	97	
44	60	143
45	146	

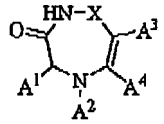
Ejemplo	PARP-1 (K_i, nM)	Célula, CE_{50} nM
67	356	
68	1630	
69	129	
70	139	
71	182	
72	163	
73	874	
74	776	
75	1640	
76	149	
77	42	797
78	86	
79	615	
80	113	
81	94	
82	1540	
83	58	
84	98	
85	16	23
86	35	204
87	77	
88	8690	

Como inhibidores de la PARP los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas con la lesión por reperfusión en la isquemia, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección de los efectos adversos de compuestos citotóxicos, y potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los mamíferos que tienen un tumor. Los compuestos que tienen la fórmula I pueden tratar la leucemia, el cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, y carcinomas de cérvix.

Otras aplicaciones terapéuticas incluyen infecciones retrovirales, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, ictus, otros traumas neurales, trasplante de órganos, reperfusión del ojo, reperfusión del riñón, reperfusión del intestino, reperfusión del músculo esquelético, toxicidad hepática tras la sobredosis de acetaminofén, toxicidades cardíaca y renal por doxorrubicina y agentes antineoplásicos basados en el platino, y lesiones cutáneas secundarias a las mostazas sulfuradas (G. Chen y col. Cancel Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Thiemermann y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683 D. Weltin y col. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265- 271; H. Kröger y col. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich y col. Rheumatol, Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo y col., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea y col. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart y col., Nature Medicine (1999), 5314-19). Solamente los compuestos que se encuentran bajo la fórmula III como se definen en la reivindicación 1 forman parte de la presente invención.

Compuestos de Fórmula I

1. En una realización de las Fórmulas



(I),

X es un enlace o CH_2;

A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos, son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina;

A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I;

R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5;

R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^3 es heteroareno que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, C(O)OH, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $NHC(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6S(O)_2R^6$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10};

R^7 es fenilo que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^8 es heteroareno que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{10} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, NH_2, NHR^{11}, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{11}$, $C(O)N(R^{11})_2$, $NHC(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{11} es R^{12}, R^{13}, R^{14} o R^{14A};

R^{12} es fenilo que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{13} es heteroareno que está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado a benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{14A} es alquilo, alquenilo o alquinilo;

donde los restos representados por A^1 y A^2 y A^3 y A^4 y los restos representados por R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{12}, R^{13} y R^{14} están independientemente sin sustituir o adicionalmente sin sustituir o independientemente sustituidos o adicionalmente sustituidos con R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO^2R^{15}, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I;

donde R^{15} es R^{16}, R^{17}, R^{18} o R^{19};

R^{16} es fenilo que está sin condensar o condensado a benceno;

R^{17} es heteroarilo que está sin condensar o condensado a benceno;

R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado a benceno;

R^{19} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{20}, C(O)OH, NH_2, NHR^{20} o $N(R^{20})_2$, $C(O)R^{20}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{20}$, $C(O)N(R^{20})_2$, $NHC(O)R^{20}$, $NR^{20}C(O)R^{20}$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{20} es R^{21} o R^{21A};

R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo;

R^{21A} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{22}, C(O)OH, NH_2, NHR^{22} o $N(R^{22})_2$, $C(O)R^{22}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

donde los restos representados por R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21} y R^{22} están independientemente sin sustituir o adicionalmente sin sustituir o independientemente sustituidos o adicionalmente sustituidos con R^{23}, OR^{23} SR^{23}, $S(O)R^{23}$, SO_2R^{23}, NH_2, NHR^{23}, $N(R^{23})_2$, $C(O)R^{23}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{23}$, $C(O)N(R^{23})_2$, $NHC(O)R^{23}$, $NR^{23}C(O)R^{23}$, $NHSO_2R^{23}$, $NR^{23}SO_2R^{23}$, $NHC(O)OR^{23}$, $NR^{23}C(O)OR^{23}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{23}, $SO_2N(R^{23})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{23}$, $NHC(O)N(R^{23})_2$, $NR^{23}C(O)N(R^{23})_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I;

donde R^{23} es R^{24}, R^{25}, R^{26} o R^{27};

R^{24} es fenilo que está sin condensar o condensado a benceno;

R^{25} es heteroarilo que está sin condensar o condensado a benceno;

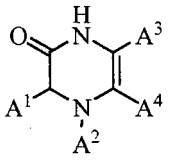
R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado a benceno;

R^{27} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{28}, C(O)OH, NH_2, NHR^{28} o $N(R^{25})_2$, $C(O)R^{28}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{28}$, $C(O)N(R^{28})_2$, $NHC(O)R^{28}$, $NR^{28}C(O)R^{28}$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{28} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo o R^{29};

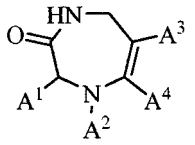
R^{19} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{30}, C(O)OH, NH_2, NHR^{30} o $N(R^{30})_2$, $C(O)R^{30}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{30}$, $C(O)N(R^{30})_2$, $NHC(O)R^{30}$, $NR^{30}C(O)R^{30}$, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados; y

R^{30} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo.



IA

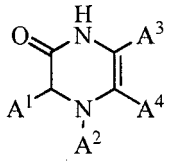
2. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (IA), y donde A^1, A^2, A^3, A^4 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IB

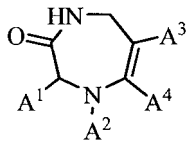
3. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2 como en la Fórmula (IB), y donde A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

4. En otra realización de Fórmula (I), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$; y donde X, A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IA

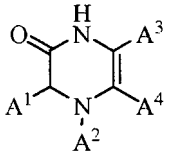
5. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (1A), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$; y donde A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IB

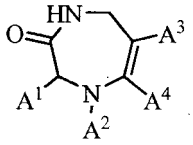
6. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2 como en la Fórmula (IB), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$ $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$; y donde A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 R^8 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

7. En otra realización de Fórmula (I), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; y donde X, A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IA

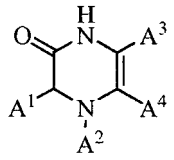
8. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (1A), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; y donde A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25},R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IB

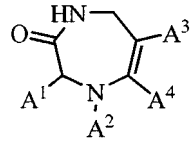
9. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2 como en la Fórmula (IB), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; y donde A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

10. En otra realización de Fórmula (I), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde X, A^1, A^2, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IA

11. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (1A); A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde A^1, A^2, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

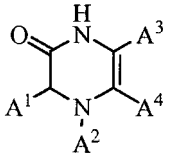


IB

12. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2; como en la Fórmula (1B); A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde A^1, A^2, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27},R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

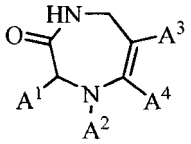
13. En otra realización de Fórmula (I), A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde X, A^1, A^2, R^5, R^6,

R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IA

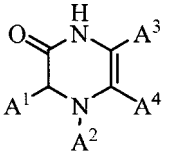
14. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (1A); A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde A^1, A^2, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IB

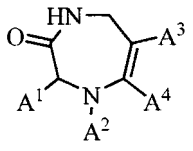
15. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2 como en la Fórmula (1B); A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde A^1, A^2, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).

16. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace o CH_2; A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos, son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10} independientemente seleccionados; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



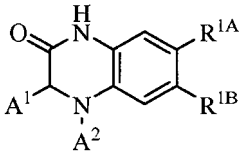
IA

17. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace como en la Fórmula (1A); A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos, son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^2 es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



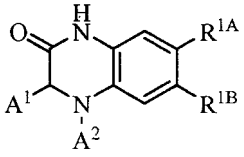
IB

18. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2 como en la Fórmula (1B); A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos, son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$; R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



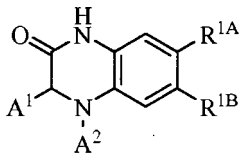
II

19. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}, y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (II); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



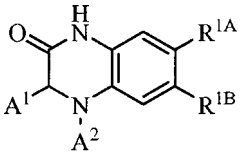
II

20. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}, y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (II); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} R^{21}, R^{22} R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



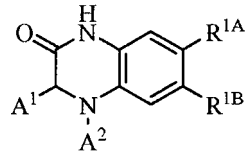
II

21. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (II); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



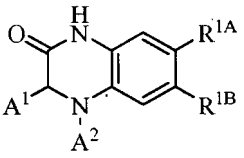
II

22. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (II); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



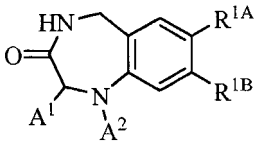
II

23. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (II); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



II

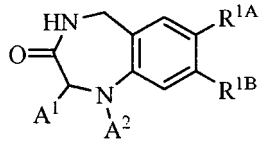
24. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (II); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



III

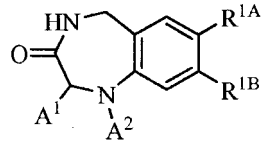
25. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$,

$C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R_1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (III); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



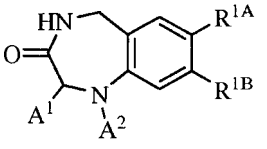
III

26. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (III); y donde R^1, R^2, R^3 R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



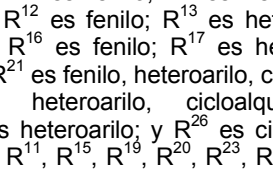
III

27. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (III); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



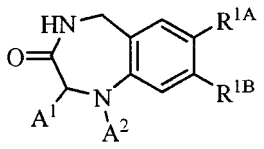
III

28. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (III); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



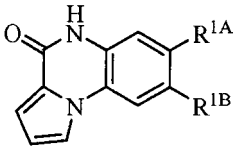
III

29. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (III); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



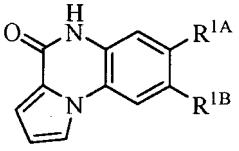
III

30. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (III); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



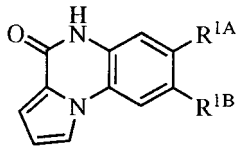
IV

31. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $NC(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (IV); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



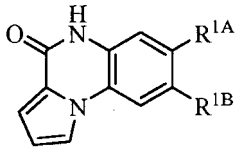
IV

32. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (IV); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



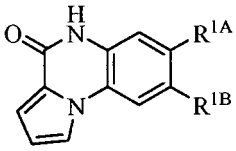
IV

33. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IV); y donde R^1, R^2 R^3 R^4 R^5 R^6, R^7 R^8 R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



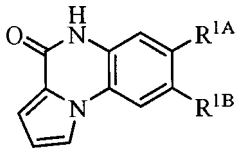
IV

34. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IV); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



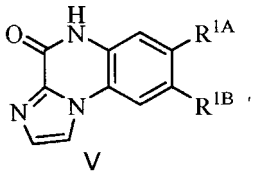
IV

35. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IV); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



IV

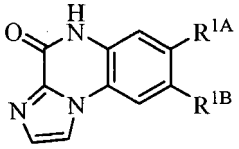
36. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IV); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



V

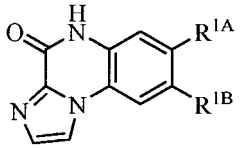
37. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (V); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18},

R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24},R^{25}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



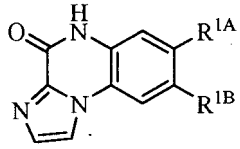
V

38. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (V); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



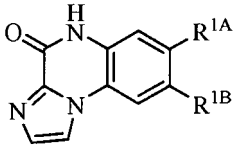
V

39. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con el átomo al que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (V); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



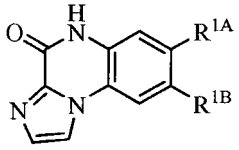
V

40. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (V); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



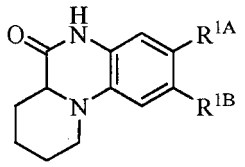
V

41. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (V); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



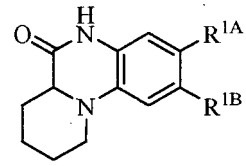
V

42. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (V); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



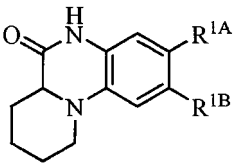
VI

43. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, $C(O)OH$, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (VI); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



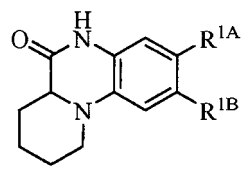
VI

44. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (VI); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22},R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



VI

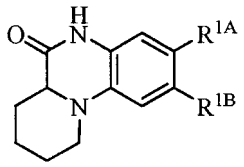
45. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VI); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



VI

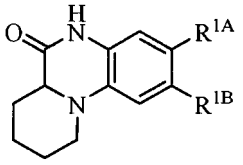
46. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o

heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



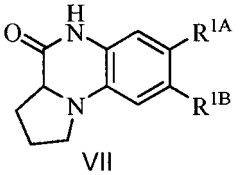
VI

47. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



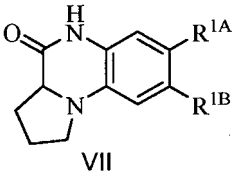
VI

48. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo, R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



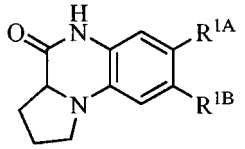
VII

49. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(OR^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (VII); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25} , R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



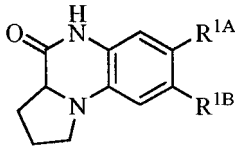
VII

50. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1: $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (VII); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



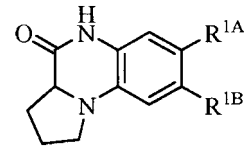
VII

51. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VII); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



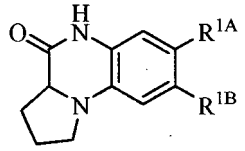
VII

52. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



VII

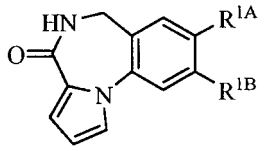
53. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



VII

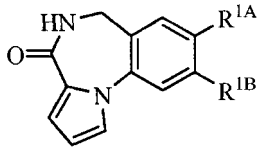
54. En otra realización de Fórmula (I), X es un enlace, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R'^9 es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



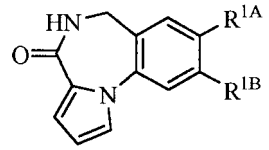
VIII

55. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_9NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (VIII); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



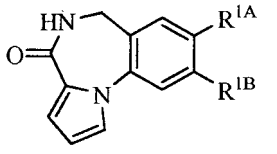
VIII

56. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (VIII); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



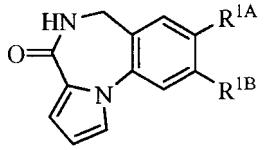
VIII

57. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VIII); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



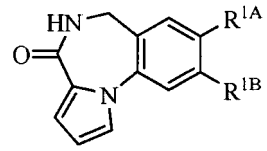
VIII

58. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VIII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19},R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



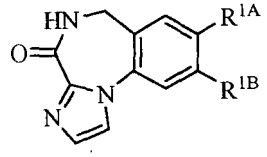
VIII

59. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VIII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



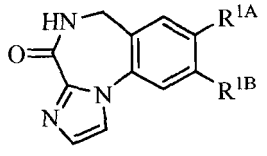
VIII

60. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (VIII); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{24}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



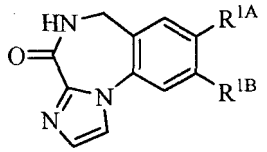
IX

61. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, $C(O)OH$, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (IX); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



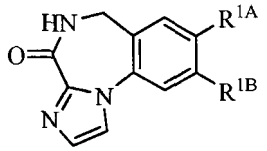
IX

62. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (IX); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



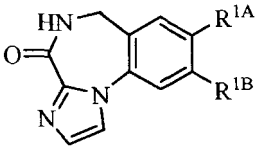
IX

63. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IX); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} R^{17}, R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



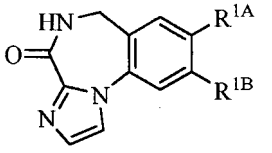
IX

64. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IX); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



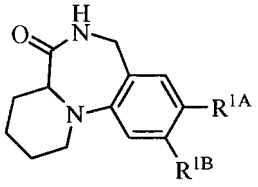
IX

65. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IX); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



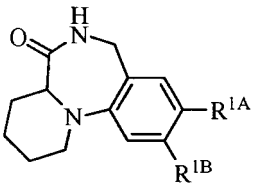
IX

66. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son imidazol; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (IX); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



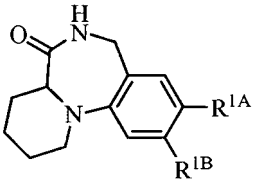
X

67. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (X); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



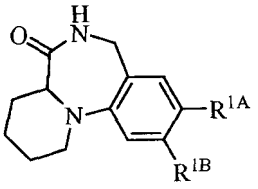
X

68. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (X); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



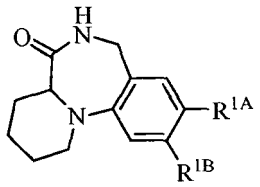
X

69. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (X); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



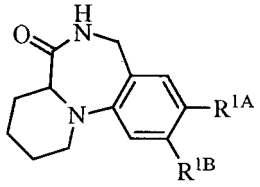
X

70. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (X); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



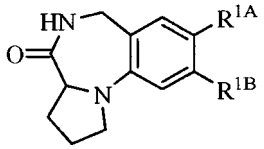
X

71. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (X); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



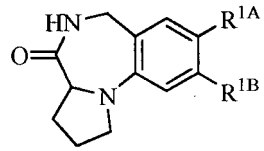
X

72. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son piperidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (X); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.



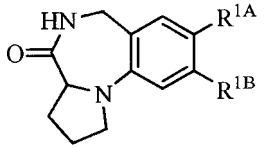
XI

73. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, OH, C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I como en la Fórmula (XI); donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



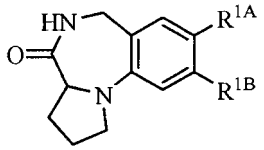
XI

74. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, OR^1, SR^1, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$ o $NR^1C(O)R^1$ como en la Fórmula (XI); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



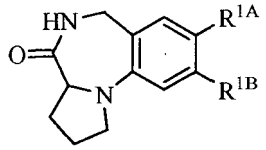
XI

75. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (XI); y donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



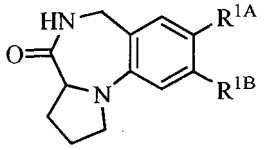
XI

76. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (XI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{12} es fenilo; R^{13} es heteroareno; R^{14} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{16} es fenilo; R^{17} es heteroarilo; R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{21} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; R^{22} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; R^{24} es fenilo; R^{25} es heteroarilo; y R^{26} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



XI

77. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (XI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo, o heterocicloalquilo; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{28} es fenilo; y donde R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{27}, R^{28}, R^{29} y R^{30} son como se describe en la Fórmula (I).



XI

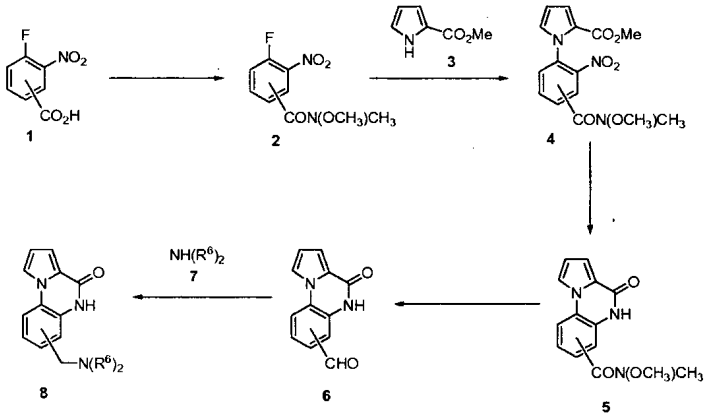
78. En otra realización de Fórmula (I), X es CH_2, y A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrolidina; A^3 y A^4, junto con los átomos a los que están unidos, son benceno que está sustituido con R^{1A} y R^{1B}; y uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$ como en la Fórmula (XI); y R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5; R^2 es fenilo; R^3 es heteroareno; R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados; R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10}; R^7 es fenilo; R^8 es heteroareno; R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, $C(O)OH$, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados; R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A}; R^{12} es fenilo; R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo; R^{14A} es alquilo; donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituido con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); donde R^{15} es R^{18} o R^{19}; R^{18} es heterocicloalquilo; R^{19} es alquilo; donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23}; donde R^{23} es R^{27}; R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está

sustituido con R^{28}; y R^{28} es fenilo.

Esquemas

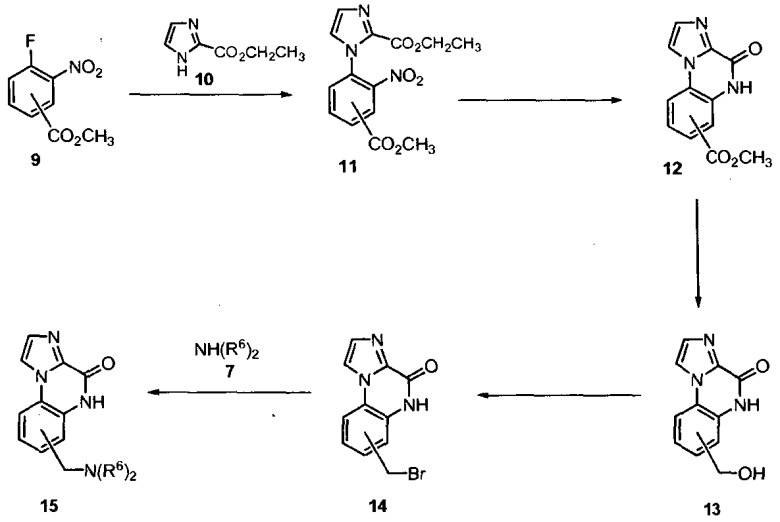
Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos de rutina bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los métodos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y los procedimientos experimentales detallados a continuación. Los esquemas sintéticos generales se presentan con fines de ilustración y no pretenden ser limitantes.

Esquema 1



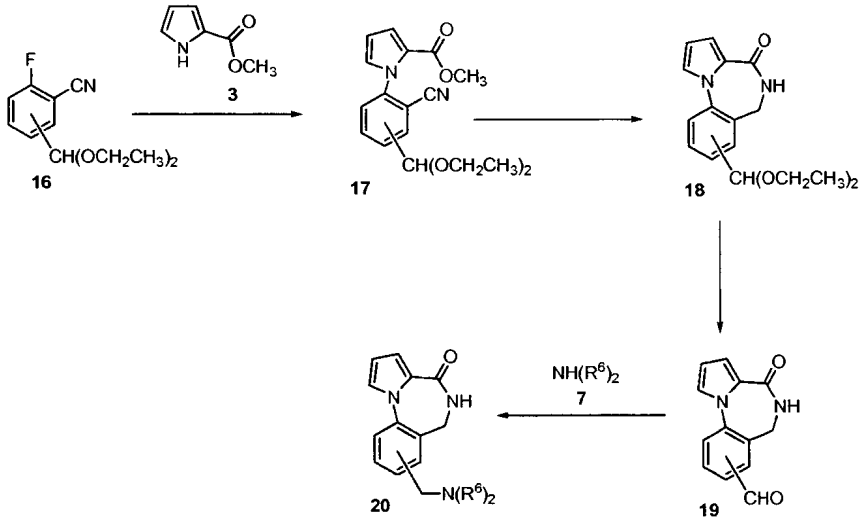
Como se muestra en el Esquema 1, un ácido fluoro-nitrobenzoico de Fórmula **(1)** puede convertirse en una amida de Weinreb de Fórmula **(2)** usando condiciones de formación de enlace amida conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía. La reacción de un compuesto de Fórmula **(2)** con 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **(3)** usando una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio proporcionará un compuesto de Fórmula **(4).** La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente o temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF, THF y similares. Los compuestos de Fórmula **(4)** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **(5)** reduciendo el grupo de **(4)** para dar la amina en condiciones de hidrogenación catalizada por paladio seguido de calentamiento. Las condiciones de hidrogenación típicas incluyen el uso de un catalizador, tal como, pero sin limitación paladio sobre carbono, junto con gas hidrógeno en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol. La reducción de la amida de Weinreb de Fórmula **(5)** proporcionará el aldehído correspondiente de Fórmula **(6).** La reacción se realiza típicamente por debajo de la temperatura ambiente usando un agente reductor, tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF, THF y similares. Los compuestos de Fórmula **(8)** pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de Fórmula **(6)** con aminas de Fórmula **(7)** donde cada R_6 es H o es como se describe en la Fórmula (1) o donde $NH(R_6)_2$ es una amina heterocíclica de Fórmula R^9. Las condiciones de reacción típicas incluyen la adición de un agente reductor, tal como, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético. La reacción puede realizarse a o por encima de la temperatura ambiente en un disolvente, tal como diclorometano, dicloroetano y similares.

Esquema 2



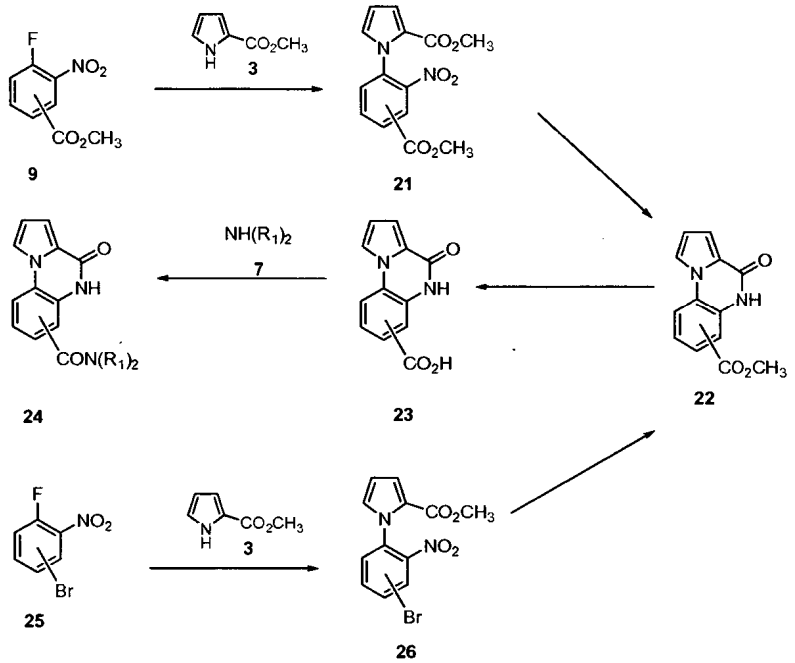
La reacción de un fluoro-nitrobenzoato de Fórmula **(9)**, que puede prepararse como se describe en el Ejemplo 21A, con imidazol-2-carboxilato de etilo **(10)** y una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio, proporcionará compuestos de Fórmula **(11).** La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente o temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF, THF y similares. Los compuestos de Fórmula **(11)** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **(12)** reduciendo el grupo de **(11)** para dar la amina correspondiente en condiciones de hidrogenación catalizada por paladio seguido de calentamiento. Las condiciones de hidrogenación típicas incluyen el uso de un catalizador, tal como, pero sin limitación paladio sobre carbono, junto con gas hidrógeno en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol. La reducción del éster de Fórmula **(12)** para dar el alcohol correspondiente de Fórmula **(13)** puede realizarse usando un agente reductor, tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio. La reacción se realiza típicamente por debajo de la temperatura ambiente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF, THF y similares. Los alcoholes de Fórmula **(13)** pueden convertirse en bromuros de Fórmula **(14)** por tratamiento con tribromuro de fósforo a temperatura ambiente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, dioxano. La reacción de **(14)** con una amina primaria o secundaria de Fórmula **(7)** (donde cada R_6 es H o es como se describe en la Fórmula (I)) a temperatura ambiente proporcionará la amina bencílica de Fórmula **(15).** Además, puede usarse una amina heterocíclica (R_9) en lugar de $N(R_b)_2$. La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetonitrilo.

Esquema 3



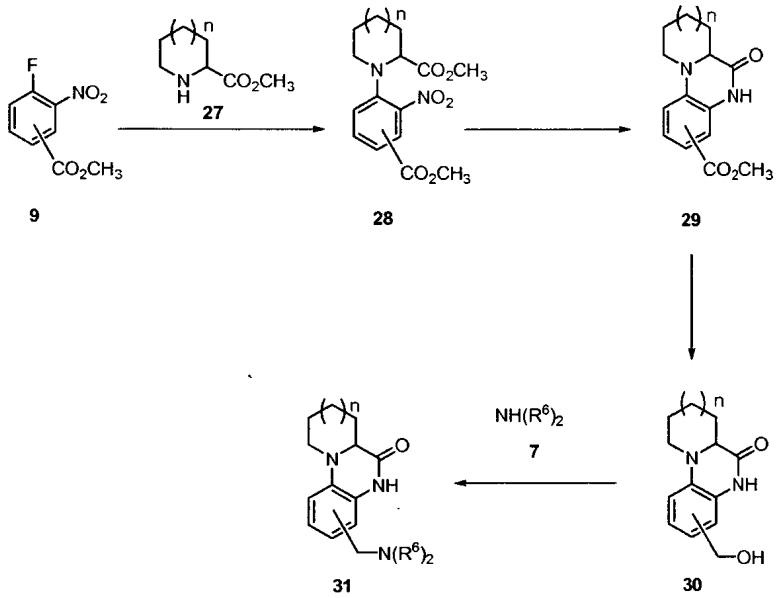
Como se muestra en el Esquema 3, un fluoro-cianobenzaldehído acetal de Fórmula **(16),** que puede preparare como se describe en el Ejemplo 26A, puede hacerse reaccionar con metil-1H-pirrol-2-carboxilato **(3)** para proporcionar el compuesto acoplado de Fórmula **(17).** La reacción típicamente requiere una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio, y se realiza a temperatura ambiente o temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF, THF y similares. La reducción del grupo ciano en el compuesto de Fórmula **(17)** para dar la amina bencílica en condiciones de reducción de níquel Raney convencionales, también dará como resultado el cierre del anillo y proporcionará la lactama de Fórmula **(18).** El tratamiento de un compuesto de Fórmula **(18)** con un ácido, tal como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, proporcionará un aldehído de Fórmula **(19).** La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente acuoso, tal como, pero sin limitación, THF, dioxano y similares. Los compuestos de Fórmula **(20)** pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de Fórmula **(19)** con aminas de Fórmula **(7)** donde cada R_6 es H o es como se describe en la Fórmula (I) o donde $N(R_6)_2$ es una amina heterocíclica de Fórmula R^9. Las condiciones de reacción típicas incluyen la adición de un agente reductor, tal como, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético. La reacción puede realizarse a o por encima de la temperatura ambiente en un disolvente, tal como diclorometano, dicloroetano y similares.

Esquema 4



Un fluoro-nitrobenzoato de Fórmula **(9)** puede hacerse reaccionar con 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **(3)** y una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio para proporcionar el compuesto acoplado de Fórmula **(21).** La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF, DMF y similares. La reducción del grupo nitro en el compuesto de Fórmula **(21)** para dar la amina bencílica en condiciones de reducción de níquel Raney convencionales, también dará como resultado el cierre del anillo y proporcionará la lactama de Fórmula **(22).** La saponificación del éster de Fórmula **(22)** con hidróxido de litio acuoso proporcionará el ácido de Fórmula **(23).** La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como THF, metanol, o combinaciones de los mismos. El acoplamiento de un ácido de Fórmula **(23)** con una amina primaria o secundaria de Fórmula **(7)** (donde R_1 es H o es como se describe en la Fórmula (I) o donde $N(R_1)_2$ es una amina heterocíclica de Fórmula R^4), en condiciones de formación de enlace peptídico convencionales conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía, proporcionará una amida de Fórmula **(24).** Como alternativa, un fluoro-nitro-bromobenceno de Fórmula **(25)** puede hacerse reaccionar con 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo **(3)** y una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio para proporcionar el compuesto acoplado de Fórmula **(26).** Los compuestos de Fórmula **(26)** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **(22)** usando condiciones de carbonilación catalizada por paladio en presencia de metanol, que dará como resultado tanto la reducción del grupo nitro como el cierre del anillo para dar la lactama de Fórmula **(22).** La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas. Además de metanol y monóxido de carbono, se emplean típicamente una base, tal como, pero sin limitación, trietilamina y un catalizador, tal como, pero sin limitación dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfina)]paladio (II) diclorometano.

Esquema 5



Un fluoro-nitrobenzoato de Fórmula **(9)** puede hacerse reaccionar con una amina cíclica de Fórmula **(27),** donde n es 0 ó 1, y una base, tal como, pero sin limitación, carbonato de cesio para proporcionar un compuesto acoplado de Fórmula **(28).** La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, DMF. Los compuestos de Fórmula **(28)** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **(29)** reduciendo el grupo de **(28)** para dar la amina en condiciones de hidrogenación catalizada por paladio seguido de calentamiento. Las condiciones de hidrogenación típicas incluyen el uso de un catalizador, tal como, pero sin limitación paladio sobre carbono, junto con gas hidrógeno en un disolvente, tal como, pero sin limitación, metanol. La reducción del éster de Fórmula **(29)** para dar el alcohol correspondiente de Fórmula **(30)** puede realizarse usando un agente reductor, tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF. La reacción se realiza típicamente por debajo de la temperatura ambiente antes de la interrupción con ácido clorhídrico. Los compuestos de Fórmula (30) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (31) usando condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía, donde R_6 es H o es como se describe en la Fórmula (I), o donde $N(R_6)_2$ es una amina heterocíclica de Fórmula R^9.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción de procedimientos y aspectos conceptuales más útiles y fácilmente entendibles de esta invención. Los compuestos ejemplificados se nombraron usando ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc. Toronto, Ontario), los Intermedios se nombraron usando las normas de la IUPAC.

Únicamente los Ejemplos 26-29, 31-33 y 57 y 58 son parte de la presente invención.

EJEMPLO 1

7-((ciclohexilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

EJEMPLO 1A

A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1,54 g) en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron 3 ml de cloruro de oxalilo (34,4 mmol) seguido de 0,1 ml de DMF. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración, el concentrado se disolvió en 50 ml de cloruro de metileno y se añadieron lentamente 5 ml de N,N'-diisopropiletilamina seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,08 g). Después de 8 horas a temperatura ambiente, la reacción en bruto se filtró a través de gel de sílice (10 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. Este ejemplo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (dd, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

EJEMPLO 1B

Se agitaron 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,2 g), el EJEMPLO 1A (5,38 g) y carbonato de cesio (11,73 g) en 20 ml de DMF a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y H_2O. La fase acuosa se extrajo con 6 x 40 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se

concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (δ, 1H), 8,03 ($\delta\delta$, 1H), 7,67 (δ, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

EJEMPLO 1C

El producto del EJEMPLO 1B (2,81 g) se disolvió en 30 ml de metanol. Mientras se agitaba vigorosamente, se añadió Pd al 10%/C (286 mg) y la reacción se agitó en un globo de H_2 durante 24 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de la concentración del filtrado, el aceite se disolvió en 40 ml de dioxano y se calentó a reflujo durante 3 horas. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (90 g) eluyendo con 5/95 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno para proporcionar este ejemplo.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 ($\beta\rho$ σ, 1H), 8,23 (μ, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (s, 31H).

EJEMPLO 1D

El producto del EJEMPLO 1C (1,4 g) se disolvió en 40 ml de THF y se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de N_2. A la solución enfriada se le añadió litio y aluminio 1 M en THF (10 ml) durante 5 minutos. Después de 0,5 horas, la reacción se interrumpió con HCl 1 M. El sólido se filtró y se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,11 (m, 1H) 6,77 (m, 2H).

EJEMPLO 1E

7-((ciclohexilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Se combinaron el EJEMPLO 1D (63 mg), ciclohexilamina (157 mg), triacetoxiborohidruro sódico (83 mg) y 6 gotas ácido acético en 5 ml de dicloroetano. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s a, 2H), 1,91 (m, 21H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,19 (m, 6H).

EJEMPLO 2

7-(((ciclohexilmetil)amino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por aminometilciclohexano (76 mg). Este ejemplo se aisló después de la purificación por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua con respecto a 50/50 a 254 nm durante 30 minutos. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,17 (t a, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,19 (m, 3H), 0,95 (m, 2H).

EJEMPLO 3

7-((ciclobutilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 2, sustituyendo aminometilciclohexano por ciclobutilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,07 (s a, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,79 (m, 2H).

EJEMPLO 4

7-((ciclopentilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 2, sustituyendo aminometilciclohexano por ciclopentilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,52 (t a, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,63 (m, 6H).

EJEMPLO 5

7-((ciclopropilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 2, sustituyendo aminometilciclohexano por ciclopropilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 2,72 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).

EJEMPLO 6

7-(piperidin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por piperidina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d a, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,49 (m, 6H).

EJEMPLO 7

7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por pirrolidina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,70 (4H).

EJEMPLO 8

8-((ciclohexilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

EJEMPLO 8A

A una solución de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (1,09 g) en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron 2 ml de cloruro de oxalilo (23 mmol) seguido de 0,1 ml de DMF. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración, el concentrado se disolvió en 50 ml de cloruro de metileno y se añadieron lentamente 5 ml de N,N'-diisopropiletilamina seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,75 g). Después de 8 horas a temperatura ambiente, la reacción en bruto se filtró a través de gel de sílice (10 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. El filtrado se concentró para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (dt, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

EJEMPLO 8B

Se agitaron 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,716 g), el EJEMPLO 8A (1,18 g) y carbonato de cesio (3,28 g) en 20 ml de DMF a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y H_2O. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

EJEMPLO 8C

El EJEMPLO 8B (0,434 g) se disolvió en 30 ml de metanol. Mientras que la mezcla se agitó vigorosamente, se añadió Pd al 10%/C (40 mg) y la reacción se agitó en un globo de H_2 durante 24 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de la concentración, el aceite resultante se disolvió en 40 ml de dioxano y se calentó a reflujo durante 3 horas. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 5/95 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno para proporcionar este ejemplo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (s a, 1H). 8,27 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d. 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,70 (c, 1H), 3,50 (s, 31H), 3,29 (s, 31H).

EJEMPLO 8D

El EJEMPLO 8C (0,348 g) se disolvió en 20 ml de THF y se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de N_2. A la solución enfriada se le añadió litio y aluminio 1 M en THF (2,5 ml) durante 5 minutos. Después de 0,5 horas, la reacción se interrumpió HCl 1 M. El sólido se filtró y se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,74 (m, 1H).

EJEMPLO 8E

8-((ciclohexilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Se combinaron el EJEMPLO 8D (60 mg), ciclohexilamina (55 mg), triacetoxiborohidruro sódico (71 mg) con 6 gotas ácido acético en 5 ml de dicloroetano. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua

con respecto a 50/50 en 254 nm durante 30 minutos para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,11 (d a, 2H), 1,78 (d a, 2H), 1,61 (d a, 1H), 1,30(m,4H), 1,11 (m, 1H).

EJEMPLO 9

8-(((ciclohexilmetil)amino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por aminometilciclohexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,79 (d a, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,19 (m, 3H), 0,93 (m, 2H).

EJEMPLO 10

7-((isopropilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por isopropilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,02 (d, 6H).

EJEMPLO 11

7-((bencilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por bencilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,28 (m 7H), 7,02 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,77 (s a, 4H).

EJEMPLO 12

8-((ciclopropilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por ciclopropilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,73 (m, 1H), 0,81 (m, 4H).

EJEMPLO 13

8-((isopropilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por isopropilamina. Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,01 (d, 6).

EJEMPLO 14

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por fenetilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,30 (m, 7H), 7,08 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,70 (t, 2H).

EJEMPLO 15

8-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por pirrolidina. Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,70 (m, 4H).

EJEMPLO 16

8-((ciclobutilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por ciclobutilamina.

Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

EJEMPLO 17

8-(morfolin-4-ilmetil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por morfolina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,40 (c, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,22 (m, 4H).

EJEMPLO 18

8-((ciclopentilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por ciclopentilamina. Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,39 (m, 4H).

EJEMPLO 19

8-(piperidin-1-ilmetil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por piperidina. Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

EJEMPLO 20

8-((bencilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 8E, sustituyendo ciclohexilamina por bencilamina. Este ejemplo se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).

EJEMPLO 21

7-(pirrolidin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

EJEMPLO 21A

A ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (2,02 g) en 50 ml de metanol anhidro se le añadió lentamente cloruro de tionilo (1,6 ml) durante 15 minutos, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La concentración proporcionó este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 1H) 8,34 (ddd, J = 8,73, 4,32, 2,20 Hz, 1H) 7,75 (dd, J = 11,02, 8,65 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H).

EJEMPLO 21B

Se combinaron imidazol-2-carboxilato de etilo (0,58 g, 4,1 mmol), el EJEMPLO 21A (0,822 g) y carbonato de cesio (1,78 g) en 20 ml de DMF. La mezcla se agitó a 55 ºC durante 24 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con 4 x 40 ml de acetato de etilo. El extracto se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar este ejemplo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 8,39 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 1,36 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 4,11 (c, J = 7,12 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 1,10 (t, J = 7,12 Hz, 3 H).

EJEMPLO 21C

Se disolvió el EJEMPLO 21B (1,8 g) en 30 ml de metanol. Mientras se agitaba vigorosamente, se añadió Pd al 10%/C (130 mg) y la reacción se agitó en un globo de H_2 durante 24 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de la concentración del filtrado, el aceite resultante se disolvió en 40 ml de dioxano y se calentó a reflujo durante 5 horas. El producto en bruto se obtuvo después de la concentración y se usó en la

siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H) 8,60 (d, J = 1,36 Hz, 1H) 8,24 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H).

EJEMPLO 21D

El EJEMPLO 21C (0,60 g) se disolvió en 30 ml de THF y se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de N_2. A la solución enfriada se le añadió litio y aluminio 1 M en THF (6 ml) durante 5 minutos. Después de 0,5 horas a 0 ºC, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 2 M. El sólido resultante se recogió y se lavó con THF para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 4,59 (s, 2 H).

EJEMPLO 21E

El EJEMPLO 21D (0,284 g) se disolvió en 10 ml de dioxano y se añadió tribromuro de fósforo (0,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (400 MHz. DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,38 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,80 (s, 3 H).

EJEMPLO 21F

7-(pirrolidin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Se agitaron EJEMPLO 21E (60 mg) y pirrolidina (110 mg) en 2 ml de acetonitrilo a 60 ºC durante 24 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1 H) 3,63 (s, 2 H) 2,45 (s, 4 H) 1,71 (m, 4H).

EJEMPLO 22

7-(piperidin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 21F, sustituyendo pirrolidina por piperidina (194 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,79 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 3,48 (s a, 2 H) 2,36 (m, 4H) 1,52 (s, 4 H), 1,41 (s, 2H).

EJEMPLO 23

7-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 21F, sustituyendo pirrolidina por dimetilamina 2,0 M en THF (4 ml). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 7,98 Hz, 1 H) 3,70 (s a, 2 H) 2,33 (s a, 6 H).

EJEMPLO 24

7-(((ciclohexilmetil)amino)metil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 21F, sustituyendo pirrolidina por aminometilciclohexano (213 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,90 (s a, 1H), 8,52 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,39 (s, 1H) 7,29 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 3,83 (s, 2 H) 2,42 (m, 2 H) 1,68 (m, 5 H) 1,46 (m, 1 H) 1,18 (m, 3 H), 0,88 (m, 2 H).

EJEMPLO 25

7-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 21F, sustituyendo pirrolidina por morfolina (244 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 3,58 (m, 6 H), 2,42 (m, 4 H).

EJEMPLO 26

8-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

EJEMPLO 26A

Se calentaron a reflujo 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,62 g), ortoformiato de trietilo (2 ml) y nitrato de amonio (160 mg) en 40 ml de etanol durante 24 horas. La reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:4 de acetato de etilo:hexano para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (dd, J = 6,27, 2,20 Hz, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 7,54 (t, J = 8,99 Hz, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 3,53 (m, 4 H) 1,16 (t, J = 6,95 Hz, 6 H).

EJEMPLO 26B

Se agitaron 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (263 mg), el EJEMPLO 26A (0,470 mg) y carbonato de cesio (862 mg) en 8 ml de DMF a 55 ºC durante una noche. La reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:4 de acetato de etilo para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,34 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 3,97, 1,83 Hz, 1 H) 6,42 (dd, J = 3,97, 2,75 Hz, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 3,64 (s, 3H), 3,58 (m, 4 H) 1,19, (t, J = 7,02 Hz, 6 H).

EJEMPLO 26C

Se disolvió el EJEMPLO 26B (343 mg) en amoniaco 7 M en metanol (20 ml) y se añadió níquel Raney al 50% en agua (1,88 g). La reacción se agitó vigorosamente durante 5 horas y se filtró cuidadosamente a través de Celite. Este ejemplo se aisló después de concentrar el filtrado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,50 (m, 4 H) 6,88 (dd, J = 3,73, 1,70 Hz. 1 H) 6,41 (m, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 3,54 (m, 4 H) 1,17 (t, J = 7,12 Hz, 6 H).

EJEMPLO 26D

El EJEMPLO 26C (371 mg) se agitó en 6 ml de 1:2 de HCl acuoso 2 M:THF durante 1 hora. Después de la concentración, el concentrado se lavó con éter dietílico para proporcionar este ejemplo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1 H) 8,42 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 8,00 (m, 2 H) 7,74 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 6,95 (dd, J = 3,56, 1,86 Hz, 1 H) 6,49 (m, 1 H) 4,20 (d, J = 5,43 Hz, 2 H).

EJEMPLO 26E

8-((dimetilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Se agitaron el EJEMPLO 26D (57 mg), dimetilamina 2 M en THF (1 ml), triacetoxiborohidruro sódico (86 mg) y 6 gotas de ácido acético en 5 ml de dicloroetano. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 10/90 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno para aislar este ejemplo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (t, J = 5,34 Hz, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H) 6,87 (dd, J = 3,81, 1,68 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1 H) 4,07 (d, J = 5,19 Hz, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 2,18 (s, 6 H).

EJEMPLO 27

8-(pirrolidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por pirrolidina (206 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,46 (m, 4 H) 6,87 (dd, J = 3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1 H) 4,07 (d, J = 5,22 Hz, 2 H) 3,72 (s a, 2 H) 2,57 (m, 4 H) 1,74 (m, 4 H).

EJEMPLO 28

8-((isopropilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por isopropilamina (133 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (t, J = 5,22 Hz, 1H) 7,48 (m, 4 H) 6,87 (dd, J = 3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1 H) 4,06 (d, J = 4,60 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 3,25 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 2,82 (s, 1 H) 1,06 (d, J = 6,45 Hz, 6 H).

EJEMPLO 29

8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por N-metilpiperazina (82 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (t, J = 5,49 Hz, 1 H) 7,47 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 6,86 (dd, J = 3,97,

1,83 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1H) 4,07 (d, J = 5,19 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 2,43 (m, 8 H) 2,17 (s, 3 H).

EJEMPLO 30

8-(((2-etoxietil)(metil)amino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por morfolina (174 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,39 (m, 2 H) 6,87 (dd, J = 3,84, 1,69 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1 H) 4,07 (d, J = 5,22 Hz, 2 H) 3,58 (s a, 4 H) 3,50 (s a, 2 H) 2,37 (s a, 4 H)

EJEMPLO 31

8-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por aminometilciclohexano (96 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,49 (m, 4 H) 6,87 (dd, J = 3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,41 (m, 1 H) 4,06 (d, J = 4,60 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 2,46 (d, J = 6,75 Hz, 2 H) 1,76 (d, J = 12,89 Hz, 2 H) 1,65 (m, 3 H) 1,49 (m, 1 H) 1,15 (m, 3 H) 0,89 (m, 2 H).

EJEMPLO 32

8-((bencilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por bencilamina (96 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,35 (m, 9 H), 6,87 (dd, J = 3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,40 (m, 1 H) 4,07 (d, J = 4,91 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H).

EJEMPLO 33

8-((ciclopentilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

Este ejemplo se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por ciclopentilamina (126 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (t, J = 5,34 Hz, 1 H) 7,52 (m, 4 H) 6,88 (dd, J = 3,66, 1,83 Hz, 1 H) 6,41 (m, 1 H) 4,07 (d, J = 4,27 Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 3,25 (m, 1 H) 1,87 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H) 1,52 (m, 4 H).

EJEMPLO 34

3-(pirrolidin-1-ilmetil)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

EJEMPLO 34A

Se agitaron pipecolinato de etilo (7,6 ml), el EJEMPLO 61A (8,8 g) y carbonato de cesio (15,8 g) en 20 ml de N,N-dimetilformamida a 55 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con 1:4 de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e 337 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 34B

El EJEMPLO 34A (5,43 g) se disolvió en 50 ml de acetato de etilo. Mientras se agitaba vigorosamente, se añadió Pd al 10%/C (411 mg), y la mezcla se agitó en un globo de H_2 durante 12 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de la concentración, el aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (90 g) eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e 260 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 34C

El EJEMPLO 34B se disolvió en 25 ml de THF anhidro y se enfrió a 0 ºC en una atmósfera de N_2. A la solución enfriada se le añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (11 ml) durante 5 minutos. Después de 0,5 horas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó después de 1 hora a temperatura ambiente con HCl 2 M. El sólido se filtró y se recogió para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e 232 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 34D

3-(pirrolidin-1-ilmetil)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

Se agitaron el EJEMPLO 34C (94 mg), cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml) y trietilamina (0,08 ml) en 10 ml de cloruro de metileno durante 6 horas. Después de la concentración, el residuo se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se añadió pirrolidina (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. El compuesto del título

se obtuvo después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 5/95 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno. ^{1}H RMN (500 MHz. DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,79 (m,3H), 3,70 (d a, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 1,44 (m, 3H).

EJEMPLO 35

3-[(dimetilamino)metil]-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

A una solución del EJEMPLO 34C (98 mg), dimetilamina 2 M en THF (0,3 ml) y trifenilfosfina (165 mg) en 5 ml de THF se le añadió azodicaboxilato de di-terc-butilo (145 mg). La mezcla se agitó durante 48 horas y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 2/98 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 6,77 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,46 (m, 3H).

EJEMPLO 36

3-[(ciclohexilamino)metil]-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por ciclohexilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,79 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,66 (m, 3H), 1,43 (m, 5H), 1,09 (m, 5H).

EJEMPLO 37

3-(piperidin-1-ilmetil)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por piperidina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,75 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,43 (m, 9H).

EJEMPLO 38

3-[(isopropilamino)metil]-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por isopropilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,75 (m, 3H), 3,74 (d, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 0,98 (d, 6H).

EJEMPLO 39

3-{[etil(metil)amino]metil}-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por N-etilmetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,77 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,33 (c, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 0,99 (t, 3H).

EJEMPLO 40

3-{[ciclohexil(metil)amino]metil}-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por N-metilciclohexilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 6,78 (m, 3H) 3,70 (d, 1H), 3,39 (s, 2H) 3,36 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (m, 51H).

EJEMPLO 41

3-{[isopropil(metil)amino]metil}-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por N-metilisopropilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (m, 3H). 0,98 (d, 6H).

EJEMPLO 42

3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirido[1,2-a]quinoxalin-6(6aH)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 35, sustituyendo dimetilamina por N-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 6,75 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,29 (s, 2H) 2,61 (m, 1H), 2,31 (m, 7H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,82(m, 1H), 1,67(m, 1H), 1,41 (m,4H).

EJEMPLO 43

7-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

EJEMPLO 43A

Se agitaron clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de metilo (3,13 g), el EJEMPLO 61A (3,76 g) y carbonato de cesio (12,2 g) en 15 ml de N,N-dimetilformamida a 60 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (90 g) eluyendo con 1:4 de acetato de etilo:hexano. MS (ESI) m/e 308 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43B

El EJEMPLO 43A (4,66 g) se disolvió en 50 ml de metanol. Mientras se agitó vigorosamente, se añadió Pd al 10%/C (460 mg), y la mezcla se agitó en un globo de H_2 durante 12 horas. El catalizador se retiró filtrando la mezcla a través de Celite. Después de la concentración del filtrado, el producto en bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/e 246 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43C

El EJEMPLO 43B (122 mg) se disolvió en 10 ml de THF anhidro y se enfrió a 0 ºC. A la solución enfriada se le añadió hidruro de litio y aluminio 1 M (1,2 ml). Después de agitar durante 0,5 horas a 0 ºC, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se inactivó después de 1 hora con HCl 2 M. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice (4 g) eluyendo con 10/90 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno. MS (ESI) m/e 219 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43D

7-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

A una solución del EJEMPLO 43C (82 mg), pirrolidina (131 mg) y trifenilfosfina (148 mg) en 5 ml de THF se le añadió azodicaboxilato de di-terc-butilo (137 mg). La mezcla se agitó durante 48 horas y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 10/90 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,50 (d, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,42 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,39 (s a, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,67 (s a, 4H).

EJEMPLO 44

7-[(dimetilamino)metil]-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5 H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por dimetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1 H), 6,78 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,91 (m, 3H).

EJEMPLO 45

7-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por piperidina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,27 (s a, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 1,37 (m, 2H).

EJEMPLO 46

7-{[etil(metil)amino]metil}-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por N-etilmetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (m 3H), 1,00 (t, 3H).

EJEMPLO 47

7-{[ciclohexil(metil)amino]metil}-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por N-metilciclohexilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,16 (m, 5H).

EJEMPLO 48

7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por N-metilpiperazina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,39 (m, 31H).

EJEMPLO 49

7-{[bencil(metil)amino]metil}-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por N-metilbencilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (m, 3H).

EJEMPLO 50

7-{[isopropil(metil)amino]metil}-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43, sustituyendo pirrolidina por N-metilisopropilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,01 (s, 3H) 1,94 (m, 31H), 0,97 (d, 6H).

EJEMPLO 51

N-ciclopropil-N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-8-il)metil]metanosulfonamida

A una solución del EJEMPLO 12 (26 mg) y trietilamina (25 μl) en 1 ml de dioxano se le añadió cloruro de metanosulfonilo (5,53 μl). La mezcla se agitó durante 24 horas y se concentró. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 con respecto a 70/30 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. La base libre se aisló después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 0,68 (d, 4H).

EJEMPLO 52

7-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

Se disolvieron el EJEMPLO 1D (45 mg), clorhidrato de 4-aminobutanoato de etilo (49 mg) y trietilamina (0,04 ml) en 5 ml de metanol anhidro. Se añadió borohidruro sódico (8 mg), y la mezcla se agitó a 45 ºC durante 12 horas. Después de la concentración al vacío, la mezcla en bruto se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 con respecto a 50/50 de aceotnitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de la base libre después de la elución en una columna de intercambio iónico (5 g). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s a, 1H), 8,16 (m, 1 H), 8,01 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,95 (t, 2H).

EJEMPLO 53

N-ciclobutil-N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-8-il)metil]etanosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 51, sustituyendo el EJEMPLO 12 por el EJEMPLO 16 y sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25 (p, 1H), 3,09 (c, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,21 (t, 3H).

EJEMPLO 54

N-isopropil-N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-8-il)metil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 51, sustituyendo el EJEMPLO 12 por el EJEMPLO 13 y sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de benceno sulfonilo. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 2/98 de etanol/cloruro de metileno. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,97 (s. 1H), 7,88 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (sept, 1H), 0,89 (d, 6H).

EJEMPLO 55

N-ciclobutil-N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-il)metil]acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 51, sustituyendo el EJEMPLO 12 por el EJEMPLO 3 y sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por anhídrido acético. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 5/95 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s a, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (m, 2H).

EJEMPLO 56

N-ciclopropil-N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-il)metil]metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 51, sustituyendo el EJEMPLO 12 por el EJEMPLO 5. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 0,68 (m, 4H).

EJEMPLO 57

8-(piperidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo dimetilamina por piperidina. El compuesto del título se aisló en forma de la sal TFA después de la purificación por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 con respecto a 90/10 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (t, 1H), 7,58 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,36 (d a, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,83 (d a, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,37 (m, 1H).

EJEMPLO 58

8-[(ciclohexilamino)metil]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 26E, sustituyendo ciclohexilamina por dimetilamina. El compuesto del título se aisló en forma de la sal TFA después de la purificación por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 10/90 con respecto a 90/10 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (t, 1H), 7,56 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,09 (s a, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,10 (d a, 2H), 1,79 (d a, 2H), 1,63 (d a, 1H), 1,29 (m, 4H), 1,13 (m, 1H).

EJEMPLO 59

N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-il)metil]glicinato de metilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por clorhidrato de glicina metil éster. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,73 (c, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

EJEMPLO 60

N-[(4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-il)metil]glicina

El EJEMPLO 59 (123 mg) se disolvió en 5 ml de THF y 1 ml de metanol al que se le añadieron 2 ml de hidróxido de litio 1 M. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución se neutralizó con HCl 1 M. El sólido se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,81 (s, 2H).

EJEMPLO 61

4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

EJEMPLO 61A

Una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (11,9 g) en 100 ml de metanol anhidro se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (9,5 ml) durante 10 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 3,01 (s, 3H).

EJEMPLO 61B

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 34A, sustituyendo pipecolinato de etilo por 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. MS (ESI) m/e 304$(M+H)^+$.

EJEMPLO 61C

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 43B, sustituyendo el EJEMPLO 43A por el EJEMPLO 61B. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (120 g) eluyendo con 4:1 de acetato de etilo:hexanos. MS (ESI) m/e 242$(M+H)^+$.

EJEMPLO 61D

El EJEMPLO 61C (0,638 g) se disolvió en 25 ml de 5:1 de THF:metanol y se añadió hidróxido de litio 1 M (13 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas y después se neutralizó con HCl 2 M. El sólido resultante se recogió y se recristalizó en metanol caliente. MS (ESI) m/e 229$(M+H)^+$.

EJEMPLO 61E

4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

Se agitaron el EJEMPLO 61D (70 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) (154 mg) en 1 ml de N,N-dimetilformamida durante 0,5 horas y después se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (82 mg). Después de 24 horas, la mezcla se concentró. El compuesto del título se aisló después de la purificación por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 5/95 con respecto a 70/30 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s a, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 11), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,69 (4H).

EJEMPLO 62

7-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil}pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por 2-(pirrolidin-1-il)etanamina. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC usando un gradiente de elución de 5/95 con respecto a 70/30 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm durante 30 minutos. La base libre se aisló después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

EJEMPLO 63

N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 3-morfolinopropan-1-amina. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con 10/90 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,37 (m. 6H), 1,70 (t, 2H).

EJEMPLO 64

N-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por clorhidrato de 2-amino-1-morfolinoetanona. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).

EJEMPLO 65

7-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por N^1,N^1-dimetiletano-1,2-diamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 3,78 (s,2H), 2,64 (t, 2H), 2,43 (t, 2H) 2,18 (s, 6H).

EJEMPLO 66

N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 3,29 (m, 4H), 2,36 (m, 8H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (t, 2H).

EJEMPLO 67

7-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]metil}pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por 3-morfolinopropan-1-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,32 (m, 6H), 1,59 (t, 2H).

EJEMPLO 68

N-[2-(dimetilamino)etil]-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por N^1,N^1-dimetiletano-1,2-diamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1135 (s a, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,38 (c, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

EJEMPLO 69

7-{[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil}pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,99 (d, 1 H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,52 (m, 6H), 2,45 (m, 2H). 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

EJEMPLO 70

4-oxo-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s a, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,38 (m, 2H).

EJEMPLO 71

7-{[(2-piperidin-1-iletil)amino]metil}pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por 2-(piperidin-1-il)etanamina. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC eluyendo con 5/95 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm. La base libre se aisló después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 72

7-({[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por N^1,N^1-dimetilciclohexano-1,4-diamina. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC eluyendo con 2/98 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm. La base libre se aisló después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s a, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 2,16 (d, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 11H), 1,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

EJEMPLO 73

4-oxo-N-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 2-amino-1-(pirrolidin-1-il)etanona. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 1,92 (p, 2H), 1,79 (p, 2H).

EJEMPLO 74

N-[4-(dimetilamino)ciclohexil]-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por N^1,N^1-dimetilciclohexano-1,4-diamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,34 (m, 4H).

EJEMPLO 75

4-oxo-N-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 3-(piperidin-1-ilsulfonil)anilina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,93 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

EJEMPLO 76

7-((2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilamino)metil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por 2-amino-1-(pirrolidin-1-il)etanona. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (m, 6H), 1,72 (m, 2H).

EJEMPLO 77

4-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por piridin-4-ilmetanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 9,21 (t, 1H) 8,52 (m, 2H) 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,52 (d, 21H).

EJEMPLO 78

4-oxo-N-(2-tiomorfolin-4-iletil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 2-tiomorfolinoetanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 s, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,53 (m, 2H).

EJEMPLO 79

N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por dimetilamina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H) 8,09 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 2,99 (s a, 3H), 2,96 (s a, 3H).

EJEMPLO 80

N-(1-etilpiperidin-3-il)4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 1-etilpiperidin-3-amina. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (15 g) eluyendo con 10/90 de amoniaco 2 M en metanol/cloruro de metileno.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,25 (m, 2H) 8,12 (d, 1H) 7,79 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,38 (m 2H), 1,83 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,38 (, 1H), 1,01 (t, 3H).

EJEMPLO 81

4-oxo-N-(4-fenilbutil)-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 4-fenilbutan-1-amina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H) 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,30 (c, 2H) 2,62 (t, 2H) 1,60 (m, 4H).

EJEMPLO 82

7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por pirrolidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H) 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,46 (m 4H), 1,86 (m, 4H).

EJEMPLO 83

N-[4-(4-bencilpiperazin-1-il)fenil]-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 4-(4-bencilpiperazin-1-il)anilina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H) 9,78 (s, 1H) 8,08 (s, 1 H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,00 (m, 1H), 6,82 (d, 2H) 6,63 (t, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,49 (m, 2H) 2,41 (m,2H).

EJEMPLO 84

4-oxo-N-1,3-tiazol-2-il-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por tiazol-2-amina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s a, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,72 (m, 1H).

EJEMPLO 85

7-(piperidin-1-ilcarbonil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por piperidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s a, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,53 (m, 4H).

EJEMPLO 86

7-[(4-aminopiperidin-1-il)metil]pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1E, sustituyendo ciclohexilamina por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo. La mezcla en bruto se concentró y se disolvió en 2 ml de 1:1 de TFA:cloruro de metileno Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se concentró y se purificó por RP-HPLC eluyendo con 10/90 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm. La base libre se aisló después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (m, 1H), 7,97 (d, 1H) 7,24 (m, 11H), 7,10 (dd, 1H) 7,01 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,45 (s, 2H) 3,31 (s a, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,96 (t, 2H), 1,67 (d a, 2H) 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 87

7-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo. La mezcla en bruto se concentró y se disolvió en 2 ml de 1:1 de TFA:cloruro de metileno. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se concentró y se purificó por RP-HPLC eluyendo con 10/90 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm. El compuesto del título se aisló en forma de la base libre después de la elución en una columna de intercambio iónico (10 g). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,27 (s a, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

EJEMPLO 88

7-(1,4-diazepan-1-ilcarbonil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma de una sal TFA como se ha descrito en el EJEMPLO 61, sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por 1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo. La mezcla en bruto se concentró y se disolvió en 2 ml de 1:1 de TFA:cloruro de metileno. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se concentró y se purificó por RP-HPLC eluyendo con 10/90 de acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua a 254 nm. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,73 (m 1H), 3,84 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 89

6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

EJEMPLO 89A

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 34A, sustituyendo pipecolinato de etilo por 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y sustituyendo ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico por 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno. MS (ESI) m/e 324 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 89B

Se disolvieron el EJEMPLO 89A (577 mg), dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenil-fosfina)]paladio (II) diclorometano (80 mg) y trietilamina (0,5 ml) en 50 ml de metanol. La mezcla se calentó a 100 ºC en una atmósfera de 60 psi (413,69 kPa) de monóxido de carbono durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el catalizador. El compuesto del título se aisló después de la purificación sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con 1:4 de acetato de etilo:hexano. MS (ESI) m/e 242 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 89C

El EJEMPLO 89B (45 mg) se disolvió en 3 ml de 5:1 de THF:metanol y se añadió 1 ml de hidróxido de litio 1 M. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se neutralizó con HCl 2 M. El sólido resultante se recogió y se secó. MS (ESI) m/e 228 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 89D

6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ona

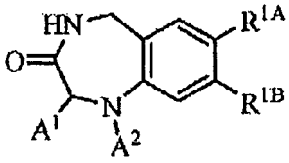
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 61E, sustituyendo el EJEMPLO 61D por el EJEMPLO 89C, y sustituyendo 2-(pirrolidin-1-il)etanamina por pirrolidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H) 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (m, 11), 6,72 (m, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 1,86 (m, 4H).

Lo anterior pretende ilustrar la invención y no pretende limitarla a las realizaciones desveladas. Las variaciones y cambios obvios para un experto en la técnica pretenden estar dentro del alcance y la naturaleza de la invención

como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula III



III

o una sal del mismo, donde

A^1 y A^2, junto con los átomos a los que están unidos son pirrol, imidazol, piperidina o pirrolidina;
uno de R^{1A} y R^{1B} es H, y el otro es R^1, $C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$ o $C(O)N(R^1)_2$;
R^1 es R^2, R^3, R^4 o R^5;
R^2 es fenilo;
R^3 es heteroareno;
R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R^5 es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^6, NHR^6, $N(R^6)_2$, $C(O)R^6$, $NR^6C(O)R^6$ o $NR^6S(O)_2R^6$ independientemente seleccionados;
R^6 es R^7, R^8, R^9 o R^{10};
R^7 es fenilo;
R^8 es heteroareno;
R^9 es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R^{10} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos de R^{11}, C(O)OH, $N(R^{11})_2$, $C(O)R^{11}$ o $C(O)OR^{11}$ independientemente seleccionados;
R^{11} es R^{12}, R^{14} o R^{14A};
R^{12} es fenilo;
R^{14} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R^{14A} es alquilo;
R^{15} es R^{18} o R^{19};
R^{18} es heterocicloalquilo;
R^{19} es alquilo;
donde los restos representados por R^{18} están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{23};
R^{23} es R^{27};
R^{27} es alquilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{28};
R^{28} es fenilo;
donde los restos representados por R^2, R^4 y R^9 están independientemente sin sustituir o independientemente sustituidos con R^{15}, SO_2R^{15}, NH_2, $N(R^{15})_2$ o (O); y
donde los restos representados por R^3, R^7, R^8, R^{12} y R^{14} están independientemente sin sustituir o adicionalmente sin sustituir o independientemente sustituidos o adicionalmente sustituidos con R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br o I.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

8-(((dimetilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-((pirrolidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-(((isopropilamino)metil)-5, 6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-(((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-((((ciclohexilmetil)amino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-(((bencilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-(((ciclopentilamino)metil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-((piperidin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
8-[((ciclohexilamino)metil]-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-ona;
y sales de los mismos.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la reducción del volumen tumoral en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 junto con radioterapia para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto junto con radioterapia.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un agente quimioterápico seleccionado de entre emozolomida, dacarbazina, ciclofosfamida, carmustina, melfalán, lomustina, carboplatino, cisplatino, 5-FU+/-leucovorin, gemcitabina, metotrexato, bleomicina, irinotecan, camptotecina, o topotecan para su uso en el tratamiento contra el cáncer de un mamífero administrando al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto en combinación con dicho agente quimioterápico.