

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 920 823**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2017 PCT/US2017/040722**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18009544**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2017 E 17740232 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022 EP 3481830**

(54) Título: **Inhibidores bicíclicos de la urea quinasa y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

05.07.2016 US 201662358524 P

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

10.08.2022

(73) Titular/es:

**THE BROAD INSTITUTE, INC. (33.3%)
415 Main Street
Cambridge, MA 02142, US;
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
(33.3%) y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(33.3%)**

(72) Inventor/es:

**GRAY, NATHANIEL, S.;
LIANG, YANKE;
CHOI, HWAN, GEUN;
SUNDBERG, THOMAS;
SHAMJI, ALYKHAN;
XAVIER, RAMNIK;
FISHER, DAVID E. y
MUJAHID, NISMA**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 bicíclicos de la urea quinasa y usos de los mismos

Solicitudes relacionadas

La presente invención reivindica la prioridad, de acuerdo con el 35 U.S.C. § 119(e), de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos U.S.S.N. 62/358.524, presentado el 5 de julio de 2016.

Antecedentes de la invención

Un inhibidor de la proteína quinasa es un inhibidor enzimático que bloquea la acción de una proteína quinasa. Una proteína quinasa es una enzima que añade un grupo fosfato a una proteína u otra molécula orgánica. La fosforilación está implicada en una amplia gama de enfermedades, tales como las enfermedades asociadas a la actividad aberrante (por ejemplo, el aumento de la actividad) de una proteína quinasa (por ejemplo, una quinasa inducible por sal (SIK), por ejemplo, SIK1, SIK2 o SIK3). Las SIK (por ejemplo, SIK1, SIK2 o SIK3) son serina/treonina quinasas de la familia de las proteínas quinasas activadas por monofosfato de adenosina (AMPK). (Véase 1 a 4).

Las enfermedades ejemplares relacionadas con la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a, enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres, neoplasias benignas, angiogénesis patológica, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes) y enfermedades musculoesqueléticas. La inhibición de las proteínas quinasas, y por lo tanto de la fosforilación de una proteína sustrato, ha demostrado ser útil en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, afatinib, un inhibidor de ErbB, es útil en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas; axitinib, un inhibidor de VEGFR, PDGFR y c-KIT, es útil en el tratamiento del carcinoma de células renales; bosutinib, un inhibidor de Bcr-Abl, es útil en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica; cabozantinib, un inhibidor de c-Met y VEGFR2, es útil en el tratamiento del cáncer de tiroides; crizotinib, un inhibidor de ALK, HGFR y c-MET, es útil en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas dasatinib, un inhibidor de Bcr-Abl, Src y c-KIT, es útil en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica; erlotinib, un inhibidor del EGFR, es útil en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y del cáncer de páncreas; gefitinib, un inhibidor del EGFR, es útil en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico; imatinib, un inhibidor de Bcr-Abl, es útil para tratar la leucemia mielógena crónica; lapatinib, un inhibidor de HER2, es útil para tratar el cáncer de mama; nilotinib, un inhibidor de Bcr-Abl, es útil para tratar la leucemia mielógena crónica pazopanib, un inhibidor de VEGFR, PDGFR y c-KIT, es útil para tratar el carcinoma de células renales y el sarcoma de tejidos blandos; ponatinib, un inhibidor de Bcr-Abl, BEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, SRC, c-KIT, RET, TIE2 y FLT3, es útil para tratar la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfoblástica aguda regorafenib, un inhibidor de RET, VEGFR y PDGFR, es útil para tratar el cáncer colorrectal y el tumor del estroma gastrointestinal; ruxolitinib, un inhibidor de JAK, es útil para tratar la mielofibrosis sorafenib, un inhibidor de VEGFR, PDGFR, BRAF y c-KIT, es útil para tratar el carcinoma de células renales y el carcinoma hepatocelular; sunitinib, un inhibidor de VEGFR y PDGFR, es útil para tratar el carcinoma de células renales, el tumor del estroma gastrointestinal y el tumor neuroendocrino pancreático; tofacitinib, un inhibidor de JAK, es útil para tratar la artritis reumatoide; vandetanib, un inhibidor de VEGFR, EGFR, RET y BRK, es útil para tratar el cáncer de tiroides; y vemurafenib, un inhibidor de BRAF, es útil para tratar el melanoma maligno. Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de proteínas quinasas, incluidos los inhibidores de SIK (por ejemplo, inhibidores de SIK1, SIK2 o SIK3), para mejorar el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de las proteínas quinasas (por ejemplo, cánceres, neoplasias benignas, angiogénesis patológica, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes) y enfermedades musculoesqueléticas.

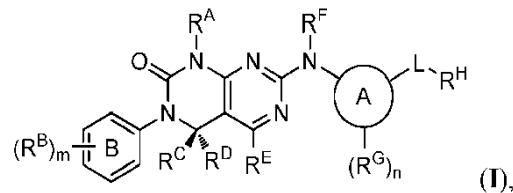
40 Sundberg *et al.*, ACS Chemical Biology, 2016, 11, 2105 a 2111 desvela compuestos que pueden actuar como inhibidores de varias quinasas, incluida la quinasa inducible por sal (SIK).

El documento WO2007/136465 desvela compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de las quinasas.

45 Sumario de la invención

En la presente memoria se describen compuestos bicíclicos de la Fórmula (I). Se describen, pero no forman parte de la invención reivindicada, los compuestos bicíclicos de la Fórmula (II), y (III). Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria se unen a proteínas quinasas y, por lo tanto, pueden ser útiles para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, una quinasa inducible por sal (SIK)) en un sujeto o célula. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser útiles para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección asociada a la actividad quinasa, por ejemplo, para tratar y/o prevenir una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cánceres, neoplasias benignas, angiogénesis patológica, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes), un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico, en un sujeto que lo necesite. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y kits que incluyen un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria.

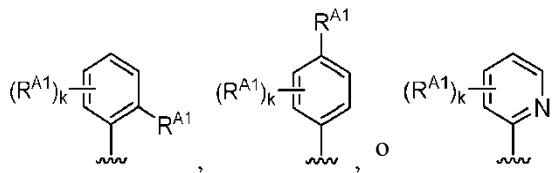
La presente invención se dirige a los compuestos de la Fórmula (I):



2a

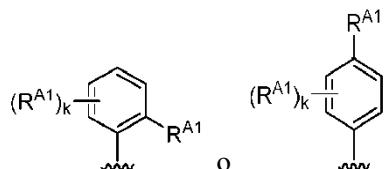
y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos, en los que:

R^A es



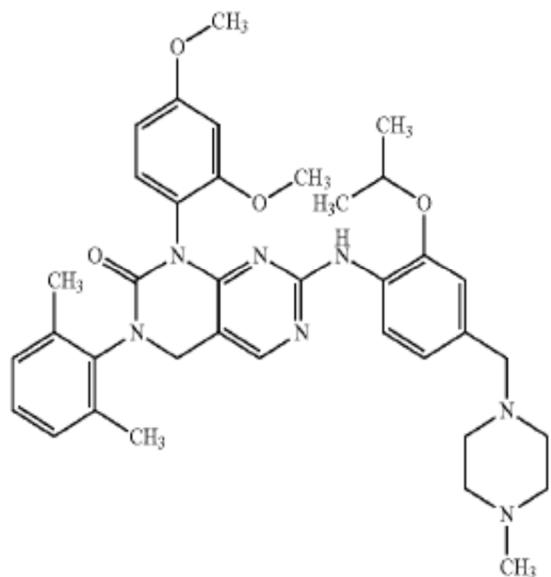
- 5 cada caso de R^{A1} es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^b)_2$;
- 10 cada caso de R^a es independientemente hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre;
- 15 cada caso de R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 20 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 25 cada caso de R^b es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^b)_2$;
- 30 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 35 R^c es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
- 40 R^d es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
- 45 R^e es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
- 50 R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 55 El Anillo A es fenilo, pirazol o piridinilo;
- 60 cada caso de R^g es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^b)_2$;
- 65 n es 0, 1, 2, 3 o 4, de acuerdo con lo permitido por la valencia;
- 70 L es $-CH_2-$; y
- 75 R^h es heterociclico sustituido o no sustituido o $-N(R^c)_2$, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En la fórmula (I), R^A puede ser

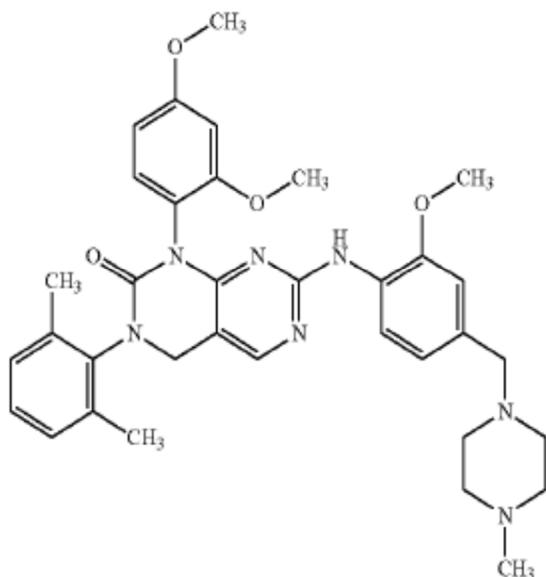


Los compuestos ejemplares de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a

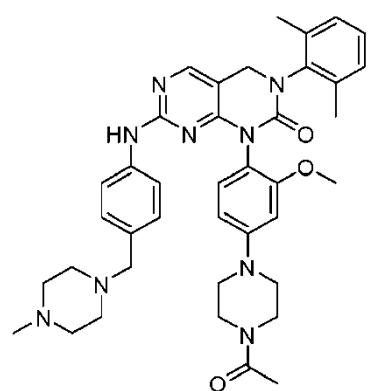
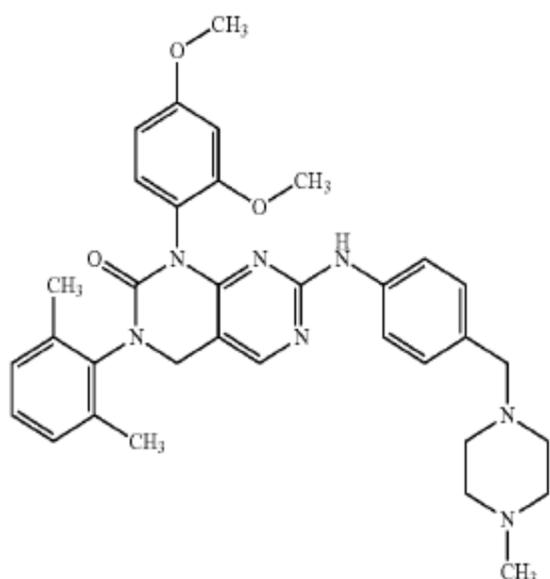
(YKL-05-69)



(YKL-05-70)

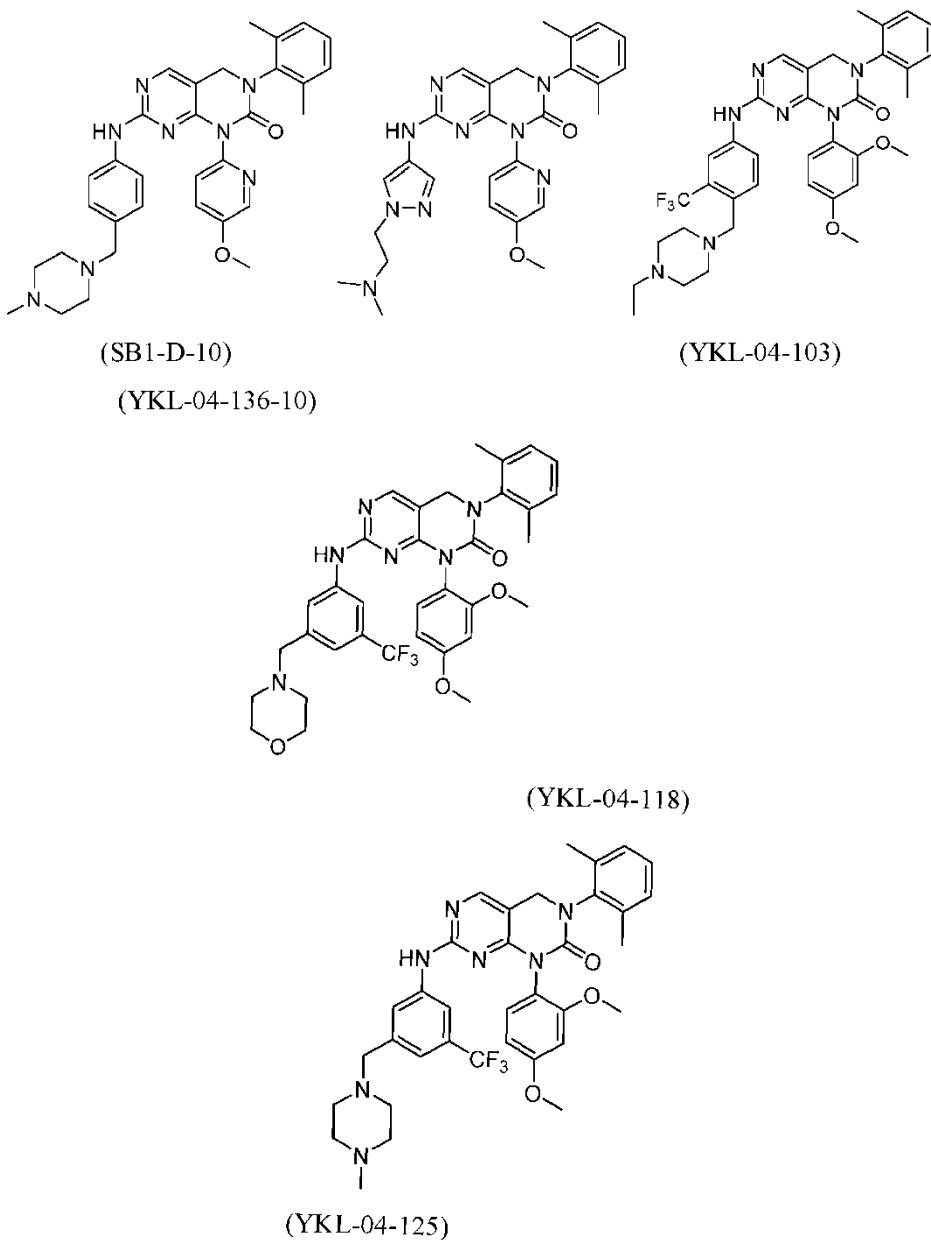


(YKL-04-136-1)



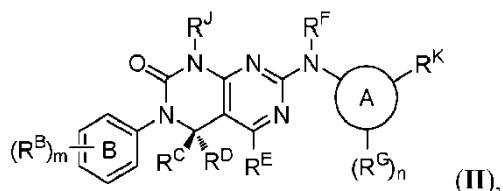
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

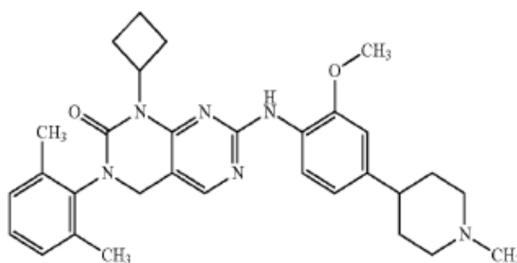
- 5 También se describen, pero no forman parte de la invención, los compuestos de la Fórmula (II):



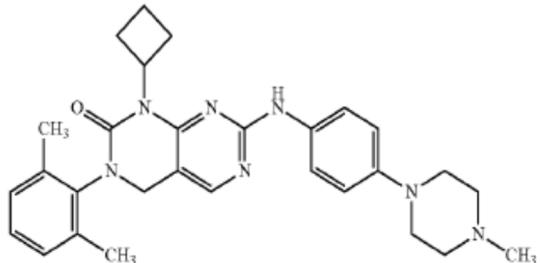
y las sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados etiquetados isotópicamente y profármacos aceptables para uso farmacéutico de los mismos, en los que R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^J , R^K , Anillo A, Anillo B, m y n son como se definen en la presente memoria. En la Fórmula (II), R^J es un carbociclo sustituido o no sustituido. En la Fórmula (II) y en la Fórmula (III) a continuación, R^K es metilo no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, $-OR^A$, o $-N(R^c)_2$, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus

Los compuestos sencillos de la Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a:

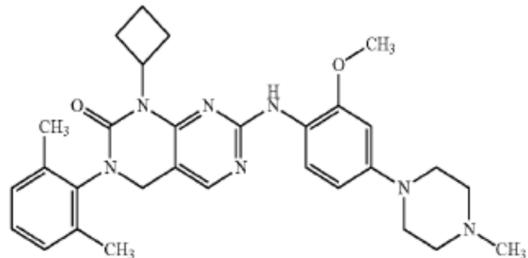
(YKL-06-050)



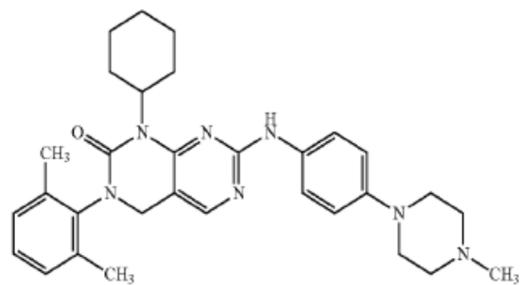
(YKL-06-060)



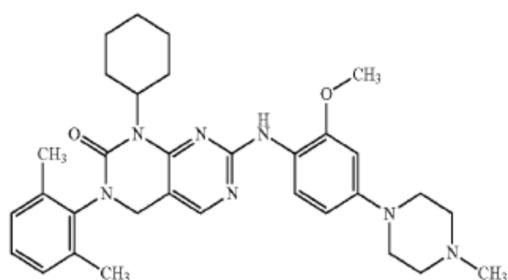
(YKL-06-061)



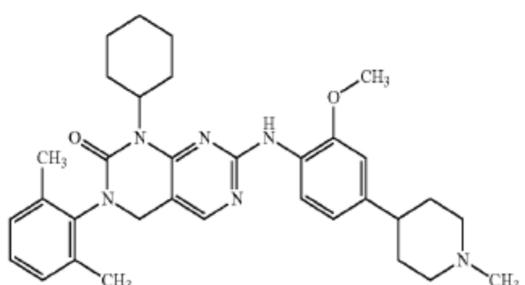
(YKL-06-062)



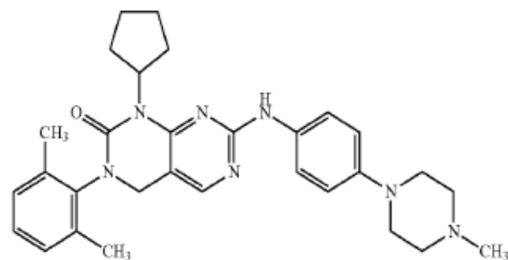
(YKL-06-063)



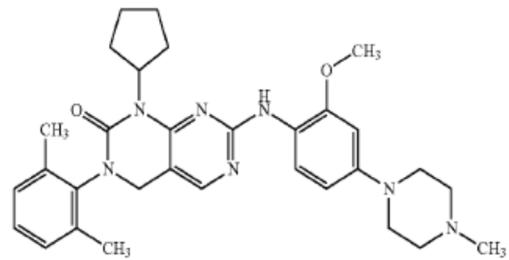
(YKL-06-64)



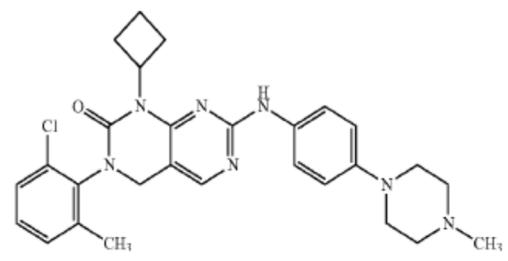
(YKL-06-75)



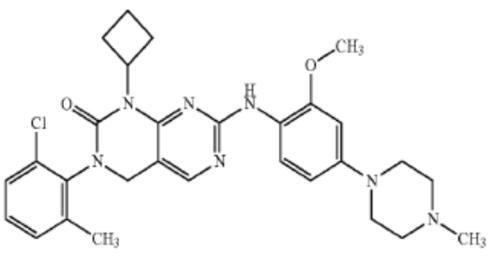
(YKL-06-76)

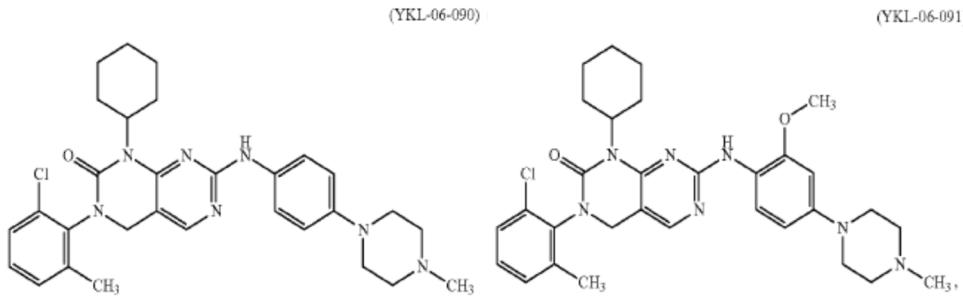


(YKL-06-88)



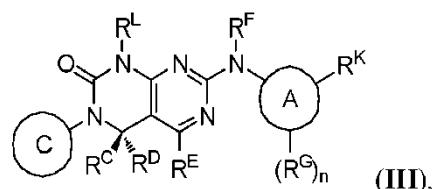
(YKL-06-89)



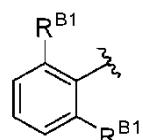


y sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados etiquetados isotópicamente y profármacos aceptables para uso farmacéutico.

También se describen, pero no forman parte de la invención, los compuestos de la Fórmula (III):



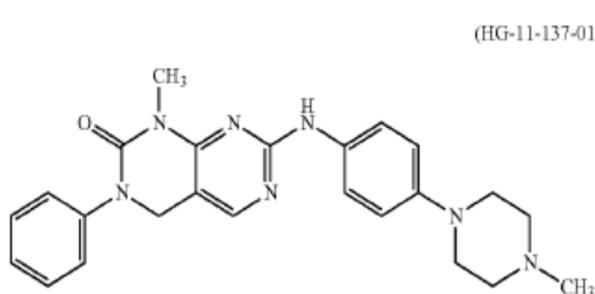
y sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y profármacos aceptables para uso farmacéutico, en los que R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^K , R^L , Anillo A, Anillo C y n son como se definen en la presente memoria. En la Fórmula (III), R^L es R^L es alquilo sustituido o no sustituido. En la fórmula (III), el Anillo C es fenilo no sustituido o de la fórmula:



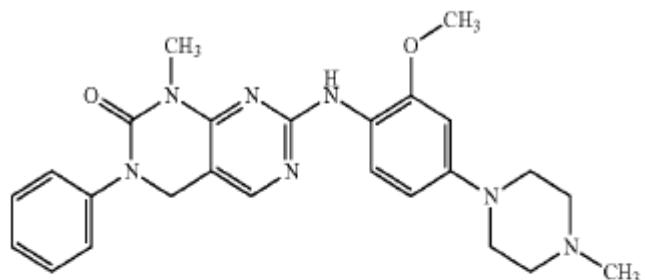
10

en la que R^{B1} es como se define en la presente memoria, y R^Y es fenilo sustituido. En la Fórmula (II) anterior y en la Fórmula (III), R^K es metilo no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, $-OR^a$, o $-N(R^c)_2$, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos los casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o heterocílico sustituido o no sustituido.

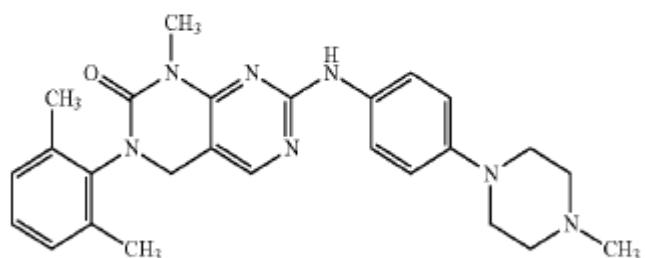
Los compuestos ejemplares de la Fórmula (III) incluyen, pero no se limitan a,



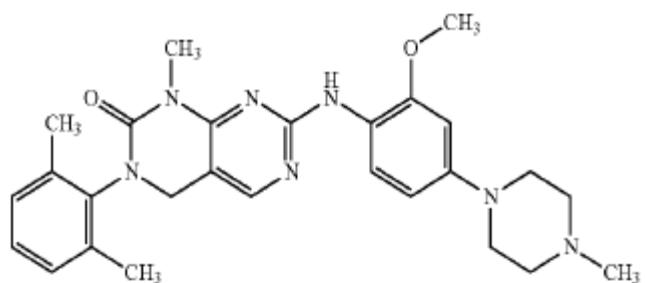
(HG-11-139-02)



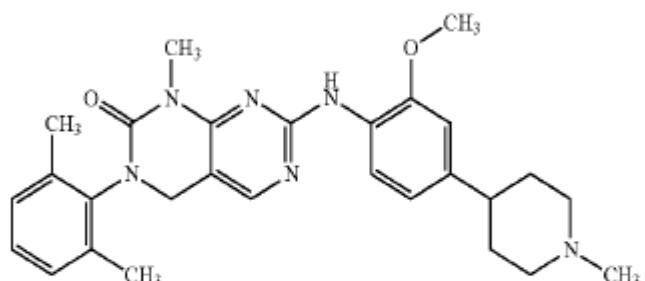
(YKL-06-029)



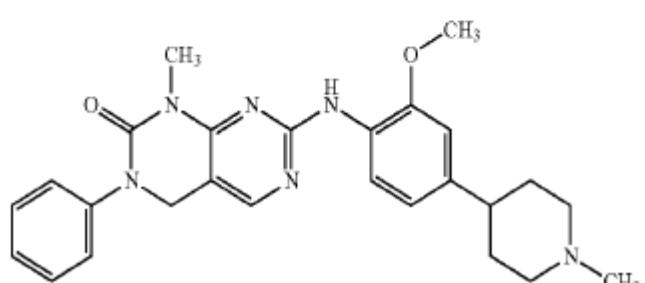
(YKL-06-030)



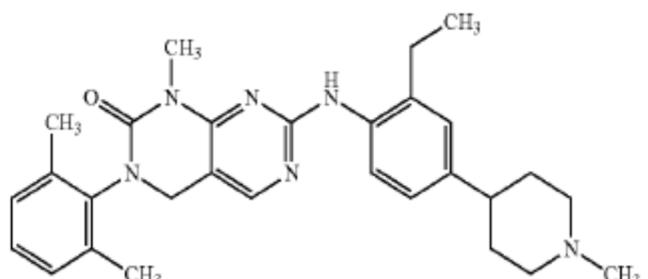
(YKL-06-031)



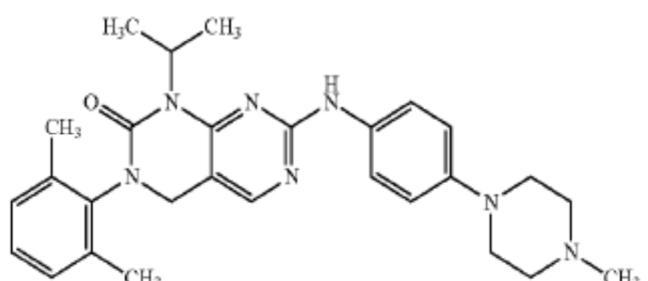
(YKL-06-033)



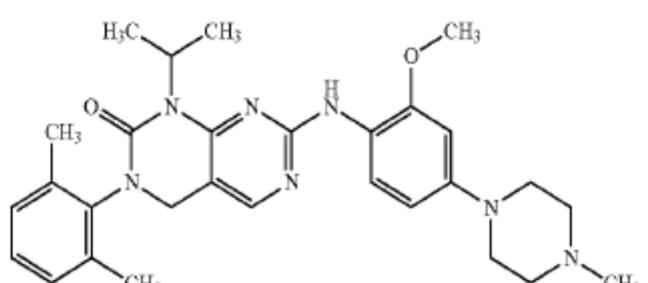
(YKL-06-046)



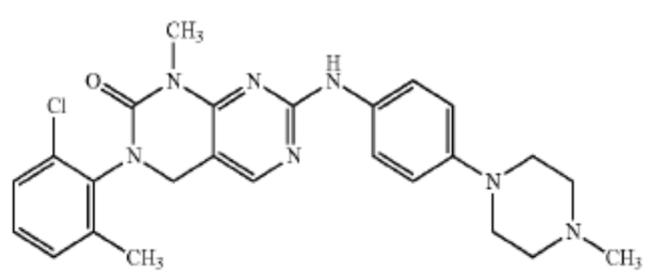
(YKL-06-058)



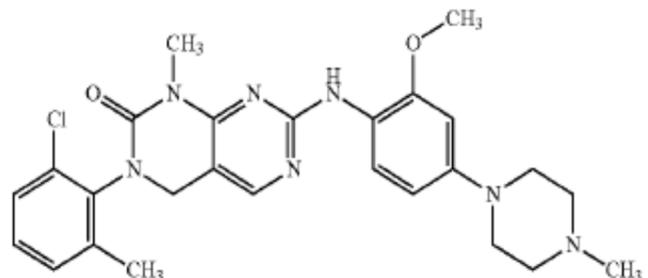
(YKL-06-059)



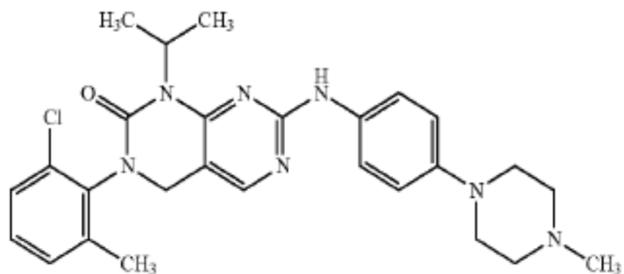
(YKL-06-084)



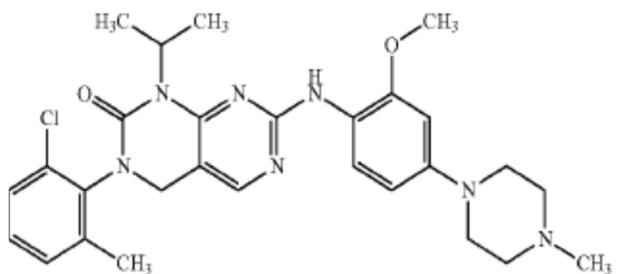
(YKL-06-085)



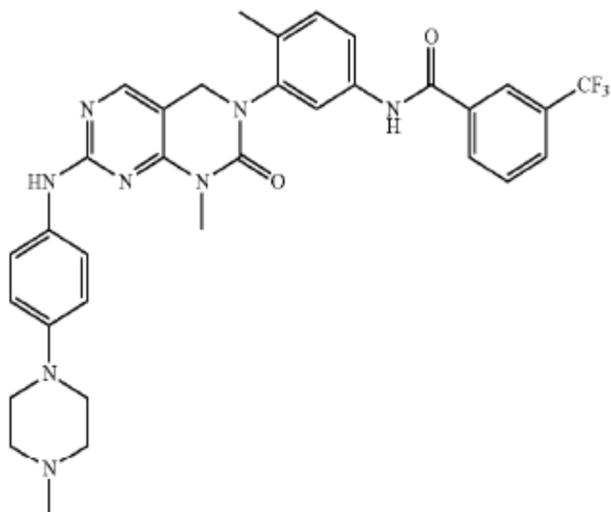
(YKL-06-086)



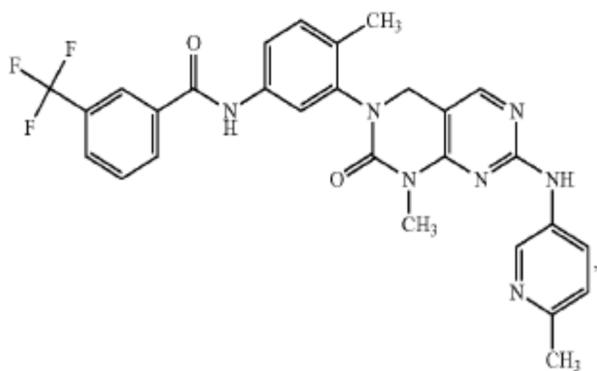
(YKL-06-087)



(HG-11-23-01)



(HG-4-34-01)



y sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados etiquetados isotópicamente y profármacos aceptables para uso farmacéutico.

- 5 En otro aspecto, se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula (I), y opcionalmente un excipiente aceptable para uso farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria incluye una cantidad terapéutica o profiláctica efectiva de un compuesto

descrito en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas pueden ser útiles para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de una proteína quinasa en un sujeto o célula, para tratar una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o un trastorno musculoesquelético) en un sujeto que la necesite, o para prevenir una enfermedad en un sujeto que la necesite. En ciertas realizaciones, el compuesto administrado o utilizado inhibe selectivamente la actividad de una proteína quinasa inducible por sal (SIK). En ciertas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la SIK1. En ciertas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la SIK2. En ciertas realizaciones, el compuesto inhibe selectivamente la SIK3.

En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria es un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria es un animal no humano. En ciertas realizaciones, la actividad de la proteína quinasa se modula en una célula que está *in vitro*. En ciertas realizaciones, la actividad de la proteína quinasa se modula en una célula que está *in vivo*.

En ciertas realizaciones, la enfermedad está asociada con una actividad de quinasa aberrante (por ejemplo, aumentada). En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna, angiogénesis patológica, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune), un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico.

También se describen, pero no forman parte de la invención, kits que incluyen un recipiente con un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Un kit descrito en la presente memoria puede incluir una dosis única o múltiples dosis del compuesto o la composición farmacéutica. Los kits descritos pueden ser útiles para inhibir la actividad de una proteína quinasa (quinasa de SIK, por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3) en un sujeto o célula, para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad quinasa aberrante (actividad quinasa de SIK, por ejemplo, actividad quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3) en un sujeto que la necesita, en la prevención de una enfermedad o afección asociada a una actividad quinasa aberrante (actividad quinasa de SIK, por ejemplo, actividad quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3) en un sujeto que la necesita, en el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que la necesita, y/o en la prevención de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o una trastorno metabólico) en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, un kit descrito en la presente memoria incluye además instrucciones para utilizar el kit.

También se describen, pero no forman parte de la invención, procedimientos para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de una proteína quinasa en un sujeto o célula. En ciertas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa es una actividad aberrante o no deseada (por ejemplo, una actividad aumentada) de la proteína quinasa. En ciertas realizaciones, el compuesto que se administra o utiliza inhibe selectivamente la actividad de una proteína quinasa particular. En ciertas realizaciones, el compuesto que se administra o utiliza inhibe selectivamente la actividad de una SIK (por ejemplo, SIK1, SIK2 o SIK3).

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

El compuesto o la composición farmacéutica se pueden administrar al sujeto en una cantidad efectiva. Los procedimientos descritos incluyen el contacto de una célula con una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria. La cantidad efectiva puede ser una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad efectiva puede ser una cantidad profiláctica efectiva.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para su uso en un procedimiento de la divulgación (por ejemplo, un procedimiento de inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo, SIK), un procedimiento de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o musculoesquelética), o un procedimiento de prevención de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o musculoesquelética)).

También se describen, pero no forman parte de la invención, procedimientos de cribado de una biblioteca de compuestos para identificar un compuesto que sea útil en un procedimiento de la divulgación (por ejemplo, inhibir la SIK).

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la presente memoria. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la Descripción Detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones.

Definiciones

Las definiciones de los grupos funcionales específicos y los términos químicos se describen con más detalle a

- continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ta Ed., portada interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en ella. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los elementos funcionales específicos y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; *Smith and March's Advanced Organic Chemistry*, 5ta edición, John Wiley & Sons, Inc, Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc, Nueva York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ra edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- 5 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) 10 quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferentes se pueden preparar por medio de síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977) Eiel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eiel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La divulgación abarca además compuestos como 15 isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.
- 10 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) 15 quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferentes se pueden preparar por medio de síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977) Eiel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eiel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La divulgación abarca además compuestos como 20 isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.
- En una fórmula, --- está ausente o es un enlace simple, y == o == es un enlace simple o doble.
- El término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es hidrógeno ni carbono. En ciertas realizaciones, el heteroátomo es nitrógeno. En ciertas realizaciones, el heteroátomo es oxígeno. En ciertas realizaciones, el heteroátomo es azufre.
- 25 Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende abarcar, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.
- El término "alifático" se refiere a los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y carbocíclico. Asimismo, el término "heteroalifático" se refiere a los grupos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heterocíclico.
- 30 El término "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Los ejemplos de grupos alquilos C₁₋₆ son el metilo (C₁), el etilo (C₂), el n-propilo (C₃), el 35 isopropilo (C₃), el n-butilo (C₄), el terc-butilo (C₄), el sec-butilo (C₄), el isobutilo (C₄), el n-pentilo (C₅), el 3-pentanilo (C₅), el amilo (C₅), el neopentilo (C₅), el 3-metil-2-butanilo (C₅), el amilo terciario (C₅) y el n-hexilo (C₆). Otros ejemplos de grupos alquilo son el n-heptilo (C₇) y el n-octilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está independientemente sin sustituir (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). 40 45 En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido.
- El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por un halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro o yodo. En algunas realizaciones, la fracción de haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, la fracción de haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, la fracción de haloalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, la fracción de haloalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, la fracción de haloalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₂"). Los ejemplos de grupos haloalquilos incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCI₂ y -CF₂Cl.
- 50 55 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, que además incluye al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena madre. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre

("heteroalquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). Los uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en el 2-butenilo) o terminales (tal como en el 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen el etenilo (C₂), el 1-propenilo (C₃), el 2-propenilo (C₃), el 1-butenilo (C₄), el 2-butenilo (C₄) y el butadienilo (C₄). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ antes mencionados, así como el pentenilo (C₅), el pentadienilo (C₅) y el hexenilo (C₆). Otros ejemplos de alquenilo son el heptenilo (C₇), el octenilo (C₈) y el octatrienilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo es independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C₂₋₁₀ sustituido. En un grupo alquenilo, un doble enlace C=C cuya estereoquímica no se especifica (por ejemplo, -CH=CHCH₃ o



) puede ser un doble enlace (E)- o (Z).

El término "heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, que además incluye al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena madre. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalquenilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquenilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquenilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquenilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquenilo es un heteroalquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquenilo es un heteroalquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples) ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Los uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en el 2-butilo) o terminales (tales como en el 1-butilo). Los ejemplos de grupos alquilos C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butilo (C₄) y 2-butilo (C₄). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ antes mencionados, así como el pentilo (C₅) y el hexinilo (C₆). Otros ejemplos de alquilos son el heptinilo (C₇) y el octinilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo es independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, que además incluye al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena madre. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena madre ("heteroalquinilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquinilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquinilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

El término "carbociclico" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₄₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₅₋₁₀"). Los grupos carbocíclicos C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), cicloprenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆) y ciclohexadienilo (C₆). Los grupos carbocíclicos C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbocíclicos C₃₋₆ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇), el cicloheptenilo (C₇), el cicloheptadienilo (C₇), el cicloheptatrienilo (C₇), el ciclooctilo (C₈), el ciclooctenilo (C₈), el biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇) y el biciclo[2.2.2]octanilo (C₈). Los grupos carbocíclicos C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbocíclicos C₃₋₈ antes mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀) y espiro[4.5]decanilo (C₁₀). Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclico es monocíclico ("carbociclico monocíclico") o policíclico (por ejemplo, que contiene un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("carbociclico bicíclico") o tricíclico ("carbociclico tricíclico")) y puede estar saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. El término "carbocíclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbocíclico, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbocíclico, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos del sistema de anillos carbocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclico es independientemente no sustituido (un "carbociclico no sustituido") o sustituido (un "carbociclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclico es un carbociclico C₃₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclico es un carbociclico C₃₋₁₄ sustituido.

En algunas realizaciones, el “carbociclico” es un grupo monocíclico y saturado que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₃₋₁₄”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₃₋₁₀”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₃₋₈”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₃₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₄₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₅₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (“cicloalquilo C₅₋₁₀”). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilos C₅₋₆ son el ciclopentilo (C₅) y el ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilos C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilos C₃₋₆ antes mencionados, así como el ciclopropilo (C₃) y el ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilos C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilos C₃₋₈ antes mencionados, así como el cicloheptilo (C₇) y el ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un “cicloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “cicloalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₄ sustituido. En ciertas realizaciones, el carbociclico incluye 0, 1 o 2 dobles enlaces C=C en el sistema de anillos carbocíclicos, de acuerdo con lo permitido por la valencia.

El término “heterociclico” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclico de 3 a 14 miembros”). En los grupos heterociclico que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, de acuerdo con lo permitido por la valencia. Un grupo heterociclico puede ser monocíclico (“heterociclico monocíclico”) o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, tal como un sistema bicíclico (“heterociclico bicíclico”) o un sistema trícíclico (“heterociclico trícíclico”)), y puede estar saturado o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos heterocíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El término “heterociclico” también incluye los sistemas de anillos en los que el anillo heterociclico, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclico, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclico o heterociclico, o los sistemas de anillos en los que el anillo heterociclico, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclico, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heterociclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclico está independientemente sin sustituir (un “heterociclico no sustituido”) o sustituido (un “heterociclico sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico de 3 a 14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico de 3 a 14 miembros sustituido. En ciertas realizaciones, el heterociclico es un heterociclico monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2 o 3 átomos del sistema de anillos heterocíclicos son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre, de acuerdo con lo permitido por la valencia.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclico de 5 a 10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclico de 5 a 8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclico de 5 a 6 miembros”). En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroárbomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterocíclicos de 3 miembros ejemplares que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el azirdinilo, el oxiranilo y el tiiranilo. Los grupos heterocíclicos de 4 miembros ejemplares que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el azetidinilo, el oxetanilo y el tietanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el tetrahidrofurano, el dihidrofurano, el tetrahidrotiofeno, el dihidrotiofeno, el pirrolidinilo, el dihidropirrolilo y la pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, el dioxolanilo, el oxatiolanilo y el ditiolanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolinilo, el oxadiazolinilo y el tiadiazolinilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el piperidinilo, el tetrahidropiridinilo, el dihidropiridinilo y el tianilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, el piperazinilo, el morfolinilo, el ditianilo y el dioxanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 6 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazinilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 7 miembros que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el azepanilo, el oxepanilo y el tiepanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 8 miembros que contienen 1 heteroárbomo incluyen, sin limitación, el azocanilo, el oxecanilo y el tiocanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, el indolinilo, el isoindolinilo, el dihidrobenzofuranilo, el dihidrobenzotienilo, el

tetrahidrobenzotienilo, el tetrahidrobenzofuranoilo, el tetrahidroindolilo, el tetrahidroquinolinilo, el tetrahidroisoquinolinilo, el decahidroquinolinilo, el decahidroisoquinolinilo, el octahidrocromenilo, el octahidroisocromenilo, el decahidronaftiridinilo, el decahidro-1,8-naftiridinilo, el octahidropirrol[3,2-b]pirrol, el ftalimidilo, el naftalimidilo, el cromanilo y el cromenilo.

- 5 El término “arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) con 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos (“arilo C₆₋₁₄”). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono de anillo (“arilo C₆”; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo (“arilo C₁₀”; por ejemplo, naftilo tal como el 1-naftilo y el 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo (“arilo C₁₄”; por ejemplo, antraco). El término “arilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclico o heterociclico en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos de arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo es independientemente no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ sustituido.

El término “aralquilo” es un subconjunto de “alquilo” y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, en el que el punto de unión está en la molécula de alquilo.

- 20 El término “heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ de 5 a 14 miembros monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 14 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, de acuerdo con lo permitido por la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclico o heterociclico en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o en el heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclicos fusionados (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo y carbazolilo) el punto de unión puede estar en cualquiera de los dos anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). En ciertas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre. En ciertas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre.

- 30 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos en el anillo de 1 a 4 proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 10 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 8 miembros”). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5 a 6 miembros”). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente sin sustituir (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

- 40 Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, el pirrolilo, el furanilo y el tiofenilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, el imidazolilo, el pirazolilo, el oxazolilo, el isoxazolilo, el tiazolilo y el isotiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazolilo, el oxadiazolilo y el tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación,

el tetrazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, el piridinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, el piridazinilo, el pirimidinilo y el pirazinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 6 miembros que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, el triazinilo y el tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo ejemplares de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, el azepinilo, el oxepinilo y el tiopenilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, el indolilo, el isoindolilo, el indazolilo, el bencotriazolilo, el benzotiofenilo, el isobenzotiofenilo, el benzofuranilo, el benzoisofuranilo, el bencimidazolilo, el benzoxazolilo, el benzisoxazolilo, el benzoxadiazolilo, el benziazolilo, el benzisotiazolilo, el benztiadiazolilo, el indolizinilo y el purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, el naftiridinilo, el pteridinilo, el quinolinilo, el isoquinolinilo, el cinolinilo, el quinoxalinilo, el ftalazinilo y el quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, el fenantridinilo, el dibenzofuranilo, el carbazolilo, el acridinilo, el fenotiazinilo, el fenoaxazinilo y el fenazinilo.

El término "heteroarylquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo, en el que el punto de unión está en la molécula de alquilo.

15 El término "enlace insaturado" se refiere a un enlace doble o triple.

El término "insaturado" o "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción que incluye al menos un enlace doble o triple.

El término "saturado" se refiere a una fracción que no contiene un enlace doble o triple, es decir, la fracción sólo contiene enlaces simples.

20 25 La colocación del sufijo "-eno" a un grupo indica que el grupo es una fracción divalente, por ejemplo, el alquieno es la fracción divalente del alquilo, el alquenileno es la fracción divalente del alquenilo, el alquinileno es la fracción divalente del alquinilo, el heteroalquieno es la fracción divalente del heteroalquilo, el heteroalquenileno es la fracción divalente del heteroalquenilo, el heteroalquinileno es la fracción divalente del heteroalqueno, el carbocicleno es la fracción divalente del carbociclico, el heterocicleno es la fracción divalente del heterociclico, el arileno es la fracción divalente del arilo y el heteroarileno es la fracción divalente del heteroarilo.

Un grupo está opcionalmente sustituido, a menos que se disponga expresamente lo contrario. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarylquilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido (por ejemplo, grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquenilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclico "sustituido" o "no sustituido", heterociclico "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se sustituye por un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que al sustituirlo da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre espontáneamente una transformación tal como por reordenación, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla para incluir la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos, e incluye cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria que da lugar a la formación de un compuesto estable. La presente divulgación contempla todas y cada una de estas combinaciones a fin de llegar a un compuesto estable. A efectos de la presente divulgación, los heteroátomos tal como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé lugar a la formación de una fracción estable.

45 50 55 Los sustituyentes del átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{bb})₂), -OP(=O)(N(R^{bb})₂), -NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂), -P(R^{cc})₂, -P(OR^{cc})₂, -P(R^{cc})₃+X⁻, -P(OR^{cc})₄, -P(OR^{cc})₄, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃+X⁻, -OP(R^{cc})₄, -OP(OR^{cc})₄, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en la que X⁻ es un contrío;

o dos hidrógenos gemínicos en un átomo de carbono se sustituyen por el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc}; cada caso de R^{aa} se selecciona, de forma independiente, entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀,

alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo de heterociclico de 3 a 14 miembros o de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; 5 cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, C₁₋₁₀ alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} 10 se unen para formar un anillo heterociclico de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en la que X⁻ es un contráin; 15 cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros o dos grupos R^{cc} 20 se unen para formar un anillo de heterociclico de 3 a 14 miembros o de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; 25 cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)(OR^{ee})₂, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, 30 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes gemelos R^{dd} se pueden unir para formar =O o =S; en el que X⁻ es un contráin; 35 cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, entre alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; 40 45 50 55 60 65

cada caso de R^{ff} se selecciona, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo de heterociclico de 3 a 10 miembros o de heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclico de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes gemínicos R^{gg} se pueden unir para formar =O o =S; en la que X⁻ es un contráin.

Los sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, o -OS(=O)R^{aa}. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógenos, sustituidos (por ejemplo sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido alquilo C₁₋₆, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, o -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente

- halógenos, sustituidos (por ejemplo sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido alquilo C₁₋₆, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, o -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, en la que R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido , un grupo protector de oxígeno (por ejemplo, sililo, TBDPS, 5 TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo) cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (por ejemplo, acetamidometilo, t-Bu, 3-nitro-2-piridina-sulfenilo, 2-piridina-sulfenilo o trifenilmetilo) cuando está unido a un átomo de azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts). En ciertas realizaciones, los 10 sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógenos, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, o -NO₂. En ciertas 15 realizaciones, los sustituyentes del átomo de carbono son independientemente halógenos, alquilos C₁₋₆ sustituidos (por ejemplo, sustituidos con una o más moléculas de halógeno) o no sustituidos, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN, o -NO₂, en la que R^{aa} es hidrógeno, sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no 20 sustituido, un grupo protector de oxígeno (por ejemplo, sililo, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo) cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (por ejemplo, acetamidometilo, t-Bu, 3-nitro-2-piridina-sulfenilo, 2-piridina-sulfenilo o trifenilmetilo) cuando está unido a un átomo de azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts).
- El término "halo" o "halógeno" se refiere al flúor (fluoro, -F), al cloro (cloro, -Cl), al bromo (bromo, -Br) o al yodo (iodo, -I).
- El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. El término "hidroxilo sustituido" o "hidroxilo sustituido", por extensión, se refiere a un grupo hidroxilo en el que el átomo de oxígeno directamente unido a la molécula madre está sustituido por un grupo diferente del hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OSi(R^{aa})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃X⁻, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})₃X⁻, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, y -OP(=O)(N(R^{bb})₂), en la que X⁻, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria.
- El término "tiol" o "tio" se refiere al grupo -SH. El término "tiol sustituido" o "tio sustituido", por extensión, se refiere a un grupo tiol en el que el átomo de azufre directamente unido a la molécula madre está sustituido con un grupo diferente del hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -SR^{aa}, -S=SR^{cc}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, y -SC(=O)R^{aa}, en los que R^{aa} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria.
- El término "amino" se refiere al grupo -NH₂. El término "amino sustituido", por extensión, se refiere a un amino monosustituido, un amino disustituido o un amino trisustituido. En ciertas realizaciones, el "amino sustituido" es un amino monosustituido o un grupo amino disustituido.
- El término "amino monosustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula madre está sustituido con un hidrógeno y un grupo diferente del hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -NH(R^{bb}), -NHC(=O)R^{aa}, -NHCO₂R^{aa}, -NHC(=O)N(R^{bb})₂, -NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NHSO₂R^{aa}, -NHP(=O)(OR^{cc})₂, y -NHP(=O)(N(R^{bb})₂), en la que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria, y en la que R^{bb} del grupo -NH(R^{bb}) no es hidrógeno.
- El término "amino disustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula madre está sustituido con dos grupos diferentes del hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -Nk^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, y -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂), en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria, con la condición de que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula madre no esté sustituido con hidrógeno.
- El término "amino trisustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula madre está sustituido con tres grupos, e incluye grupos seleccionados entre -N(R^{bb})₃ y -N(R^{bb})₃X⁻, en la que R^{bb} y X⁻ son como se definen en la presente memoria.
- El término "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado entre -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, y -SO₂OR^{aa}, en la que R^{aa} y R^{bb} son como se definen en la presente memoria.
- El término "sulfinilo" se refiere al grupo -S(=O)R^{aa}, en el que R^{aa} es como se define en la presente memoria.
- El término "carbonilo" se refiere a un grupo en el que el carbono directamente unido a la molécula madre está hibridado sp², y está sustituido con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo, un grupo seleccionado entre cetonas (-C(=O)R^{aa}), ácidos carboxílicos (-CO₂H), aldehídos (-CHO), ésteres (-CO₂R^{aa}, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}), amidas (-C(=O)N(R^{bb})₂-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -C(=S)N(R^{bb})₂), e iminas (-C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}), -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂), en la que R^{aa} y R^{bb} son como se definen en la presente memoria.
- El término "sililo" se refiere al grupo -Si(R^{aa})₃, en el que R^{aa} es como se define en la presente memoria.

El término "oxo" se refiere al grupo =O, y el término "tiooxo" se refiere al grupo =S.

Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos de acuerdo con lo permitido por la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de N se unen para formar un anillo de heterociclico de 3 a 14 miembros o de heteroarilo de 5 a 14 miembros, en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en la que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen anteriormente.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también referido en la presente memoria como un "grupo protector de amino"). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀ (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, aralquilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en la que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de nitrógeno son muy conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999.

Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno, tales como los grupos amida (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiocarbamilo)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilfenoxi)propanamida, 4-clorobutananamida, 3-metil-3-nitrobutananamida, o-nitrocinamida, derivado de la N-acetilmletonina, o-nitrobenzamida y o-(benzoloximetil)benzamida.

Los grupos protectores de nitrógeno, tales como los grupos carbamato (por ejemplo, -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmethyl (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmethyl, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmethyl, carbamato de 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidroxantílico)] metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsiletilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metilo (Adroc), carbamato de 1,1-dimetyl-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimethyl-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimethyl-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-methyl-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butylfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-diclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de t-butilo (BOC o Boc), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilil (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilo (Msz), carbamato de 9-antrilmethyl, carbamato de difenilmethyl, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfonilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpe), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfoniopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimethyl-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmethyl, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmethyl (Tcro), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxy-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, bencilcarbamato de p-ciano, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopamilmetilo, carbamato de p-decloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacvinilo, carbamato de o-(N,N-dimethylcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimethyl-3-(N,N-dimethylcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimethylpropinilo, carbamato de di(2-piridilo)metilo, carbamato de 2-furanilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilo, carbamato de 1-methyl-1-(3,5-dimetoxifenilo)etilo, carbamato de 1-methyl-1-(p-fenilazo)etilo, carbamato de 1-methyl-1-feniletilo, 1-methyl-1-(4-piridil)carbamato de etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo) bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno, tales como los grupos sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-

dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromo-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsilílesulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmethyl)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

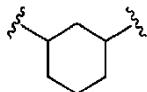
Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acílico, derivado de 5 N -p-toluenosulfonilaminoacílico, derivado de N -fenilaminoacílico, derivado de N -benzoilfenilalanílico, derivado N-acetilmetonina, 4,5-difenil-3-oxazolina-2-ona, N -ftalimida, N -ditiasuccinimida (Dts), N -2,3-difenilmaleimida, N -2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisilaclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexano-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexano-2-ona, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, N -metilamina, N -alilamina, N -[2-(trimetilsilíl)etoxi]metilamina (SEM), N -3-acetoxipropilamina, N -(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piroolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N -bencilamina, N -di(4-metoxifenil)metilamina, N -5-dibenzosuberilamina, N -trifenilmetilamina (Tr), N -[(4-metoxifenil)difenilmetyl]amina (MMTr), N -9-fenilfluorenilamina (PhF), N -2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, N -ferrocenilmetylamina (Fcm), N -2-picolinilamina N -óxido, N -1,1-dimetiltiometilamina, N -bencilidamina, N -p-metoxibencilidamina, N -difenilmetylamina, N -[(2-piridil)mesitilo]metilamina, N -(N,N -dimetilaminometileno)amina, N,N -isopropilidendiamina, N -p-nitrobencilidamina, N -salicilidamina, N -5-clorosalicilidamina, N -(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetylamina, N -ciclohexilidenoamina, N -(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N -borano, derivado del ácido N -difenilborínico, N -[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de N -cobre, quelato de N -cinc, N -nitroamina, N -nitrosoamina, N -óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinosulfenamida (Npys). En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de nitrógeno, en la que R^{aa} es hidrógeno, sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de nitrógeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido 25 o un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, un grupo protector de nitrógeno es Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también referido en la presente memoria como un "grupo protector de hidroxilo"). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, y -P(=O)(N(R^{bb})₂), en la que X-, R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de oxígeno son muy conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoxilmétodo (MOM), 40 metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsilílico)metoxilmétodo (SMOM), benciloximétodo (BOM), p-metoxibenciloximétodo (PMBM), (4-metoxifenoxy)método (p-AOM), guayacolmétodo (GUM), t-butoximétodo, 4-penteniloximétodo (POM), siloximétodo, 2-metoxietilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximétodo, bis(2-cloroetoxi)método, 2-(trimetilsilílico)etoximétodo (SEMR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo S, S-diódido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-il (CTMP), 1,4-dioxan-2-il, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-il, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenilo)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picililo, 4-picililo, 3-metil-2-picililo, N -óxido, difenilmetilo, p,p'-dinitrobencilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenil difenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenociloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenilo)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenilo)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-il, benzotiazolilo S,S-diódido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xilsililo, trifensilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinolidaacetato), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilílico)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonilo)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de t-butilo (BOC o Boc), carbonato de p-

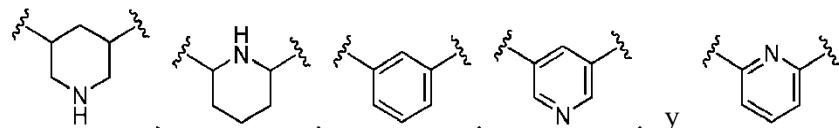
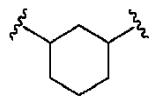
- nitrofenilo, carbonato de bencilo, carbonato de *p*-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de *o*-nitrobencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometilmethyl)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenoato, *o*-(metoxacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfotión, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de oxígeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de oxígeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de oxígeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de oxígeno, en la que R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de oxígeno son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido o un grupo protector de oxígeno. En ciertas realizaciones, un grupo protector de oxígeno es sililo, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo, o benzoilo.
- En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de azufre son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de azufre. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de azufre son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, o un grupo protector de azufre, en la que R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, los sustituyentes del átomo de azufre son alquilo C₁₋₆ sustituido (por ejemplo, sustituidos con uno o más halógenos) o no sustituido o un grupo protector de azufre. En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado "grupo protector de tiol"). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no se limitan a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃⁺X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃⁺X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, y -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en la que R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} son como se definen en la presente memoria; en la que X⁻ es un contraión. Los grupos protectores de azufre son muy conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999.
- En ciertas realizaciones, el peso molecular de un sustituyente es inferior a 250, inferior a 200, inferior a 150, inferior a 100 o inferior a 50 g/mol. En ciertas realizaciones, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre, nitrógeno y/o silicio. En ciertas realizaciones, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre y/o nitrógeno. En ciertas realizaciones, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor, cloro, bromo y/o yodo. En ciertas realizaciones, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor y/o cloro. En ciertas realizaciones, un sustituyente comprende 0, 1, 2 o 3 donantes de enlaces de hidrógeno. En ciertas realizaciones, un sustituyente comprende 0, 1, 2 o 3 aceptores de enlaces de hidrógeno.
- Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo cargado positivamente a fin de mantener la neutralidad electrónica. Un contraión aniónico puede ser monovalente (es decir, incluir una carga formal negativa). Un contraión aniónico también puede ser multivalente (es decir, incluir más de una carga formal negativa), tal como divalente o trivalente. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, sulfonato de 10 alcanfores, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato y etano-1-ácido sulfónico-2-sulfonato), iones carboxilato (por ejemplo, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y gluconato), BF₄⁻, PF₆⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, B[3-5-(CF₃)₂C₆H₃]4]⁻, B(C₆F₅)₄⁻, BPh₄⁻, Al(OC(CF₃)₃)₄⁻, y aniones carborano (por ejemplo, CB₁₁H₁₂- o (HCB₁₁Me₅Br₆)-). Los contraiones ejemplares que pueden ser multivalentes incluyen CO₃²⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, B₄O₇²⁻, SO₄²⁻, S₂O₃²⁻, aniones carboxilato (por ejemplo, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato y glutamato) y carboranos.
- Una "cadena de hidrocarburos" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo divalente sustituido o no sustituido. Una cadena de hidrocarburos incluye (1) una o más cadenas de átomos de carbono inmediatamente entre los dos radicales de la cadena de hidrocarburos; (2) opcionalmente uno o más átomos de hidrógeno en la(s) cadena(s) de átomos de carbono; y (3) opcionalmente uno o más sustituyentes ("sustituyentes no cadena", que no son hidrógeno) en la(s) cadena(s) de átomos de carbono. Una cadena de átomos de carbono está formada por átomos de carbono conectados consecutivamente ("átomos de cadena") y no incluye átomos de hidrógeno ni heteroátomos. Sin embargo, un sustituyente de una cadena de hidrocarburos puede incluir cualquier átomo, que incluyen átomos de hidrógeno, átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburos -C^AH(C^BH^CC^DH₃)- incluye un átomo de cadena C^A, un átomo de hidrógeno en C^A y un sustituyente no de cadena -(C^BH₂C^DH₃). El término "cadena de

hidrocarburos Cx", en la que x es un número entero positivo, se refiere a una cadena de hidrocarburos que incluye un número x de átomos de cadena entre los dos radicales de la cadena de hidrocarburos. Si hay más de un valor posible de x, se utiliza el valor más pequeño posible de x para la definición de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, -CH(C₂H₅)- es una cadena de hidrocarburos C₁, y

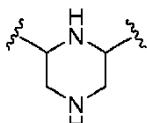


5

es una cadena de hidrocarburos C₃. Cuando se utiliza un intervalo de valores, el significado del intervalo es el descrito en la presente memoria. Por ejemplo, una cadena de hidrocarburos C₃₋₁₀ se refiere a una cadena de hidrocarburos en la que el número de átomos de cadena de la cadena más corta de átomos de carbono situada inmediatamente entre los dos radicales de la cadena de hidrocarburos es 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Una cadena de hidrocarburos puede ser saturada (por ejemplo, -(CH₂)₄-). Una cadena de hidrocarburos también puede ser insaturada e incluir uno o más enlaces C=C y/o C≡C en cualquier parte de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, -CH=CH-(CH₂)₂- , -CH₂-C≡C-CH₂- , y -C≡C-CH=CH- son todos ejemplos de una cadena de hidrocarburo no sustituida y no saturada. En ciertas realizaciones, la cadena hidrocarbonada no está sustituida (por ejemplo, -C≡C- o -(CH₂)₄-). En ciertas realizaciones, la cadena hidrocarbonada está sustituida (por ejemplo, -CH(C₂H₅)- y -CF₃-). Dos sustituyentes cualesquiera de la cadena hidrocarbonada se pueden unir para formar un anillo de carbociclico opcionalmente sustituido, de heterociclico opcionalmente sustituido, de arilo opcionalmente sustituido o de heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,

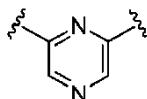


son todos ejemplos de una cadena de hidrocarburos. Por el contrario, en ciertas realizaciones,

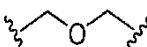


20

y



no están dentro del ámbito de las cadenas de hidrocarburos descritas en la presente memoria. Cuando se sustituye un átomo de cadena de una cadena de hidrocarburos C_x por un heteroátomo, el grupo resultante se denomina cadena de hidrocarburos C_x en la que se sustituye un átomo de cadena por un heteroátomo, a diferencia de una cadena de hidrocarburos C_{x-1}. Por ejemplo,



es una cadena de hidrocarburos C₃ en la que un átomo de la cadena se sustituye por un átomo de oxígeno.

Como se utiliza en la presente memoria, un "grupo saliente" (LG) es un término entendido en la técnica que se refiere a un fragmento molecular que parte con un par de electrones en la escisión de enlaces heterolíticos, en los que el fragmento molecular es un anión o una molécula neutra. Como se utiliza en la presente memoria, un grupo saliente puede ser un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Véase, por ejemplo, Smith, *March Advanced Organic Chemistry* 6ta ed. (501 y 502). Los grupos de salida ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, cloro, bromo, yodo) y grupos hidroxilo sustituidos activados (por ejemplo, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)N(R^{bb})₂, y -OP(=O)(NR^{bb})₂, en el que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria).

El término "sal aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores sin una

toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables para uso farmacéutico son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describen detalladamente las sales aceptables para uso farmacéutico en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1 a 19. Las sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de esta divulgación incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables para uso farmacéutico y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos conocidos en la técnica tales como el intercambio de iones. Otras sales aceptables para uso farmacéutico incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hidroxoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y sales de valerato. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(alquilo C_{1-4})_4^-$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen el sodio, el litio, el potasio, el calcio y el magnesio. Otras sales aceptables para uso farmacéutico incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

El “peso molecular” de una fracción monovalente -R se calcula por medio de la resta de 1 del peso molecular del compuesto R-H. El “peso molecular” de una fracción divalente -L- se calcula por medio de la resta de 2 del peso molecular del compuesto H-L-H.

Los términos “composición” y “formulación” se utilizan indistintamente.

25 Un “sujeto” al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un bebé, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto mayor)) y/o otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos (por ejemplo, primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos de interés comercial tales como el ganado vacuno, los cerdos, los caballos, las ovejas, las cabras, los gatos y/o los perros) y aves (por ejemplo, aves de interés comercial tales como pollos, patos, gansos y/o pavos). En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. El animal puede ser un macho o una hembra en cualquier fase de desarrollo. El animal puede ser un animal transgénico o de ingeniería genética. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. En ciertas realizaciones, el animal es un pez o un reptil. Un “paciente” se refiere a un sujeto humano que necesita tratamiento para una enfermedad.

35 El término “administrar”, “administrar” o “administración” se refiere a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto descrito en la presente memoria, o una composición del mismo, en o sobre un sujeto.

Los términos “tratamiento”, “tratar” y “tratar” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado o se hayan observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un sujeto susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de la exposición a un patógeno). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar y/o prevenir la reaparición.

45 El término “prevenir” se refiere a un tratamiento profiláctico de un sujeto que no está ni estuvo con una enfermedad pero está en riesgo de desarrollar la enfermedad o que estuvo con una enfermedad, no está con la enfermedad, pero está en riesgo de regresión de la enfermedad. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o un mayor riesgo de regresión de la enfermedad que un miembro sano medio de una población.

Los términos “afección”, “enfermedad” y “trastorno” se utilizan indistintamente.

50 Una “cantidad efectiva” de un compuesto descrito en la presente memoria se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. La cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria puede variar en función de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se está tratando, el modo de administración y la edad y la salud del sujeto. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva es un tratamiento profiláctico. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva es la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria en una sola dosis. En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva son las cantidades combinadas de un compuesto descrito en la presente memoria en múltiples dosis.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto descrito en la presente memoria es una cantidad suficiente

para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia general, reduzca o evite los síntomas, signos o causas de la afección, y/o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto descrito en la presente memoria es una cantidad suficiente para prevenir una afección, o uno o más síntomas asociados con la afección o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejore la profilaxis general o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Una "quinasa" es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía, tales como el ATP, a sustratos específicos, lo que se denomina fosforilación. Las quinasas forman parte de la gran familia de las fosfotransferasas. Uno de los mayores grupos de quinasas son las proteínas quinasas, que actúan sobre proteínas específicas y modifican su actividad. Las quinasas se utilizan ampliamente para transmitir señales y controlar procesos complejos en las células. Otras quinasas actúan sobre pequeñas moléculas tales como los lípidos, los hidratos de carbono, los aminoácidos y los nucleótidos, ya sea para la señalización o para prepararlas para las vías metabólicas. Las quinasas suelen recibir el nombre de sus sustratos. Se han identificado más de 500 proteínas quinasas diferentes en el ser humano. La quinasa inducible por sal (SIK) es una proteína quinasa humana ejemplar (por ejemplo, SIK1, SIK2 o SIK3). Los ejemplos de proteínas quinasas humanas incluyen, pero no se limitan a, AAK1, ABL, ACK, ACTR2, ACTR2B, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1, ALK2, ALK4, ALK7, AMPKa1, AMPKa2, ANKRD3, ANPa, ANPb, ARAF, ARAFps, ARG, AurA, AurApsl, AurAps2, AurB, AurBps1, Auc, AXL, BARK1, BARK2, BIKE, BLK, BMPR1A, BMPR1Aps1, BMPR1Aps2, BMPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAFps, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, BUBR1, CaMK1a, CaMK1b, CaMK1d, CaMK1g, CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g, CaMK4, CaMKK1, CaMKK2, caMLCK, CASK, CCK4, CCRK, CDC2, CDC7, CDK10, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4ps, CDK5, CDK5ps, CDK6, CDK7, CDK7ps, CDK8, CDK8ps, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL4, CDKL5, CGDps, CHED, CHK1, CHK2, CHK2ps1, CHK2ps2, CK1a, CK1a2, CK1aps1, CK1aps2, CK1aps3, CK1d, CK1e, CK1g1, CK1g2, CK1g2ps, CK1g3, CK2a1, CK2a1-rs, CK2a2, CLIK1, CLIK1L, CLK1, CLK2, CLK2ps, CLK3, CLK3ps, CLK4, COT, CRIK, CRK7, CSK, CTK, CYGD, CYGF, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK1, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EGFR, EphA1, EphA10, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, Erk1, Erk2, Erk3, Erk3ps1, Erk3ps2, Erk3ps3, Erk3ps4, Erk4, Erk5, Erk7, FAK, FER, FERps, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT1ps, FLT3, FLT4, FMS, FRK, Fused, FYN, GAK, GCK, GCN2, GCN22, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GPRK6ps, GPRK7, GSK3A, GSK3B, Haspin, HCK, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4, HH498, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1, HRI, HR1ps, HSER, HUNK, ICK, IGF1R, IKKa, IKKb, IKKe, ILK, INSR, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, IRE1, IRE2, IRR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR, KHS1, KHS2, KIS, KIT, KSGCps, KSR1, KSR2, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1, LIMK2, LIMK2ps, LKB1, LMR1, LMR2, LMR3, LOK, LRRK1, LRRK2, LTK, LYN, LZK, MAK, MAP2K1, MAP2K1ps, MAP2K2, MAP2K2ps, MAP2K3, MAP2K4, MAP2K5, MAP2K6, MAP2K7, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K6, MAP3K7, MAP3K8, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MAPKAPKps1, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MARKps01, MARKps02, MARKps03, MARKps04, MARKps05, MARKps07, MARKps08, MARKps09, MARKps10, MARKps11, MARKps12, MARKps13, MARKps15, MARKps16, MARKps17, MARKps18, MARKps19, MARKps20, MARKps21, MARKps22, MARKps23, MARKps24, MARKps25, MARKps26, MARKps27, MARKps28, MARKps29, MARKps30, MAST1, MAST2, MAST3, MAST4, MASTL, MELK, MER, MET, MISR2, MLK1, MLK2, MLK3, MLK4, MLKL, MNK1, MNK1ps, MNK2, MOK, MOS, MPSK1, MPSK1ps, MRCKa, MRCKb, MRCKps, MSK1, MSK12, MSK2, MSK22, MSSK1, MST1, MST2, MST3, MST3ps, MST4, MUSK, MYO3A, MYO3B, MYT1, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2, NEK2ps1, NEK2ps2, NEK2ps3, NEK3, NEK4, NEK4ps, NEK5, NEK6, NEK7, NEK8, NEK9, NIK, NIM1, NLK, NRBP1, NRBP2, NuaK1, NuaK2, Obscn, Obscn2, OSR1, p38a, p38b, p38d, p38g, p70S6K, p70S6Kb, p70S6Kps1, p70S6Kps2, PAK1, PAK2, PAK2ps, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, PDGFRa, PDGFRb, PDK1, PEK, PFTAIRE1, PFTAIRE2, PHKg1, PHKg1ps1, PHKg1ps2, PHKg1ps3, PHKg2, PIK3R4, PIM1, PIM2, PIM3, PINK1, PITSLRE, PKACa, PKACb, PKACg, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKCh, PKCi, PKCips, PKCt, PKCz, PKD1, PKD2, PKD3, PKG1, PKG2, PKN1, PKN2, PKN3, PKR, PLK1, PLK1ps1, PLK1ps2, PLK2, PLK3, PLK4, PRKX, PRKXps, PRKY, PRP4, PRP4ps, PRPK, PSKH1, PSKH1ps, PSKH2, PYK2, QIK, QSK, RAF1, RAF1ps, RET, RHOK, RIPK1, RIPK2, RIPK3, RNaseL, ROCK1, ROCK2, RON, ROR1, ROR2, ROS, RSK1, RSK12, RSK2, RSK22, RSK3, RSK32, RSK4, RSK42, RSKL1, RSKL2, RYK, RYKps, SAKps, SBK, SCYL1, SCYL2, SCYL2ps, SCYL3, SGK, SgK050ps, SgK069, SgK071, SgK085, SgK110, SgK196, SGK2, SgK223, SgK269, SgK288, SGK3, SgK307, SgK384ps, SgK396, SgK424, SgK493, SgK494, SgK495, SgK496, skMLCK, SLK, Slob, smMLCK, SNRK, SPEG, SPEG2, SRC, SRM, SRPK1, SRPK2, SRPK2ps, SSTK, STK33, STK33ps, STLK3, STLK5, STLK6, STLK6ps1, STLK6-rs, SuRTK106, SYK, TAK1, TAO1, TAO2, TAO3, TBCK, TBK1, TEC, TESK1, TESK2, TGFB1, TGFB2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK1ps, TLK2, TLK2ps1, TLK2ps2, TNK1, Trad, Trb1, Trb2, Trb3, Trio, TRKA, TRKB, TRKC, TSSK1, TSSK2, TSSK3, TSSK4, TSSKps1, TSSKps2, TTBK1, TTBK2, TTK, TTN, TXK, TYK2, TYK22, TYRO3, TYRO3ps, ULK1, ULK2, ULK3, ULK4, VACAMKL, VRK1, VRK2, VRK3, VRK3ps, Wee1, Wee1B, Wee1Bps, Wee1ps1, Weelps2, Wnk1, Wnk2, Wnk3, Wnk4, YANK1, YANK2, YANK3, YES, YESps, YSK1, ZAK, ZAP70, ZC1/HGK, ZC2/TNIK, ZC3/MINK, y ZC4/NRK.

El término “quinasa inducible por sal” o “SIK” se refiere a una subfamilia de proteínas quinasas de serina/treonina que incluye a SIK1, SIK2 y SIK3 que pertenecen a una familia de proteínas quinasas activadas por AMP. En ciertas realizaciones, la SIK es SIK1. En ciertas realizaciones, la SIK es SIK2. En ciertas realizaciones, la SIK es SIK3.

- 5 Los términos “inhibición”, “inhibición”, “inhibir” o “inhibidor” se refieren a la capacidad de un compuesto para reducir, ralentizar, detener y/o impedir la actividad de un proceso biológico concreto (por ejemplo, la actividad de la quinasa SIK) en una célula en relación con el vehículo.
- 10 Cuando un compuesto, composición farmacéutica, procedimiento, uso o kit se refiere como “selectivamente” o “específicamente” modulando (por ejemplo, aumentando o inhibiendo) la actividad de una primera proteína quinasa, el compuesto, composición farmacéutica, procedimiento, uso o kit modula la actividad de la primera proteína quinasa (por ejemplo, SIK) en mayor medida (por ejemplo, no menos de aproximadamente 2 veces, no menos de aproximadamente 5 veces, no menos de aproximadamente 10 veces, no menos de aproximadamente 30 veces, no menos de aproximadamente 100 veces, no menos de aproximadamente 1.000 veces, o no menos de aproximadamente 10.000 veces) que la actividad de una segunda proteína quinasa que es diferente de la primera proteína quinasa.
- 15 Una “enfermedad proliferativa” se refiere a una enfermedad que se produce debido a un creciente o extensión anormal por la multiplicación de las células (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada a: 1) la proliferación patológica de células normalmente quiescentes; 2) la migración patológica de células desde su ubicación normal (por ejemplo, metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, colagenasas, gelatinasas y elastinas); o 4) la angiogénesis patológica como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cánceres (es decir, “neoplasias malignas”), neoplasias benignas, angiogénesis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes.
- 20 25 El término “angiogénesis” se refiere al proceso fisiológico por medio del cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. La angiogénesis es diferente de la vasculogénesis, que es la formación *de novo* de células endoteliales a partir de precursores celulares del mesodermo. Los primeros vasos de un embrión en desarrollo se forman a través de la vasculogénesis, tras lo cual la angiogénesis es responsable de la mayor parte del creciente de los vasos sanguíneos durante el desarrollo normal o anormal. La angiogénesis es un proceso vital en el creciente y el desarrollo, así como en la curación de heridas y en la formación de tejido de granulación. Sin embargo, la angiogénesis es también una etapa fundamental en la transición de los tumores de un estado benigno a uno maligno, lo que ha llevado al uso de inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer. La angiogénesis puede ser estimulada químicamente por proteínas angiogénicas, tales como los factores de crecimiento (por ejemplo, el VEGF). “Angiogénesis patológica” se refiere a la angiogénesis anormal (por ejemplo, excesiva o insuficiente) que equivale a y/o está asociada a una enfermedad.
- 30 35 40 45 50 55 60 Los términos “neoplasia” y “tumor” se utilizan en la presente memoria indistintamente y se refieren a una masa anormal de tejido en la que el creciente de la masa supera y no está coordinado con el creciente de un tejido normal. Una neoplasia o tumor puede ser “benigna” o “maligna”, dependiendo de las siguientes características: grado de diferenciación celular (que incluyen la morfología y la funcionalidad), tasa de creciente, invasión local y metástasis. Una “neoplasia benigna” suele estar bien diferenciada, tiene un creciente característicamente más lento que una neoplasia maligna y permanece localizada en el lugar de origen. Además, una neoplasia benigna no tiene la capacidad de infiltrarse, invadir o hacer metástasis en sitios distantes. Las neoplasias benignas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, lipomas, condromas, adenomas, acrocordones, angiomas seniles, queratosis seborreicas, lentigos e hiperplasias sebáceas. En algunos casos, ciertos tumores “benignos” pueden dar lugar posteriormente a neoplasias malignas, que pueden ser el resultado de cambios genéticos adicionales en una subpoblación de las células neoplásicas del tumor, y estos tumores se denominan “neoplasias premalignas”. Una neoplasia premaligna ejemplar es un teratoma. Por el contrario, una “neoplasia maligna” suele estar poco diferenciada (anaplasia) y tiene un creciente característicamente rápido acompañado de una infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante. Además, una neoplasia maligna suele tener la capacidad de hacer metástasis en lugares distantes. El término “metástasis”, “metastásico” o “metástasis” se refiere a la propagación o migración de células cancerosas desde un tumor primario u original a otro órgano o tejido y es típicamente identificable por la presencia de un “tumor secundario” o “masa celular secundaria” del tipo de tejido del tumor primario u original y no del órgano o tejido en el que se encuentra el tumor secundario (metastásico). Por ejemplo, un cáncer de próstata que ha migrado al hueso se dice que es un cáncer de próstata metastásico e incluye células cancerosas de cáncer de próstata que crecen en el tejido óseo.
- 65 70 75 80 85 90 El término “cáncer” se refiere a una clase de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales que proliferan sin control y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir los tejidos normales del cuerpo. Véase, por ejemplo, *Stedman's Medical Dictionary*, 25ta ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadelfia, 1990. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico; adenocarcinoma; cáncer de glándula suprarrenal; cáncer anal; angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); cáncer de apéndice; gammaglobulina monoclonal benigna; cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama); cáncer cerebral (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma),

meduloblastoma); cáncer de bronquios; tumor carcinoide; cáncer de cuello de útero (por ejemplo, adenocarcinoma cervical); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal); cáncer del tejido conectivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple); cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma uterino); cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; cáncer ocular (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma oral de células escamosas), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe)); cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia tal como la leucemia linfocítica aguda (LLA) (por ejemplo, LLA de células B, LLA de células T), leucemia mielocítica aguda (LMA) (por ejemplo, LMA de células B, LMA de células T), leucemia mielocítica crónica (LMC) (por ejemplo, LMC de células B, LMC de células T) y leucemia linfocítica crónica (LLC) (por ejemplo, de células B, de células T)); linfomas tales como el linfoma de Hodgkin (LH) (por ejemplo, LH de células B, LH de células T) y el linfoma no Hodgkin (LNH) por ejemplo, LNH de células B tales como el linfoma difuso de células grandes (LDCG) (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de células B de la zona marginal (por ejemplo, linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de células B de la zona marginal esplénica), linfoma primario de células B mediastínico, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (es decir, Macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia de células pilosas (LCC), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma inmunoblástico B precursor y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC); y LNH de células T tales como linfoma/leucemia inmunoblástica T precursora, linfoma periférico de células T (LCCT) (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T (CTCL) (por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblastico de células T, linfoma extraganglionar de células T asesinas naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis y linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de una o más leucemias/linfomas como las descritas anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadenas pesadas (por ejemplo, enfermedad de la cadena alfa, enfermedad de la cadena gamma, enfermedad de la cadena mu); hemangioblastoma; cáncer de hipofaringe; tumores miofibroblásticos inflamatorios; amiloidosis inmuncótica; cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (COPCP), cáncer de pulmón de células no pequeñas (COPNP), adenocarcinoma de pulmón); leiomirosarcoma (LMS); mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica); cáncer muscular; síndrome mielodisplásico (SMD); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (MPD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnogénica (MMA) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis crónica idiopática, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (HES)); neuroblastoma; neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (por ejemplo, cáncer de hueso); cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer de páncreas (por ejemplo, adenocarcinoma de páncreas, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes); cáncer de pene (por ejemplo enfermedad de Paget del pene y del escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (TNP); neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; neoplasias intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); cáncer de recto; rhabdomiosarcoma; cáncer de glándulas salivales; cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)); cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice); sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma); carcinoma de las glándulas sebáceas; cáncer del intestino delgado; carcinoma de las glándulas sudoríparas; sinovioma; cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (CPT), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer de vagina; y cáncer de vulva (por ejemplo, enfermedad de Paget de la vulva).

El término “enfermedad inflamatoria” se refiere a una enfermedad causada por, resultante de, o resultante de la inflamación. El término “enfermedad inflamatoria” también se puede referir a una reacción inflamatoria desregulada que provoca una respuesta exagerada por parte de los macrófagos, granulocitos y/o linfocitos T que conduce a un daño tisular anormal y/o a la muerte celular. Una enfermedad inflamatoria puede ser una afección inflamatoria aguda o crónica y puede ser el resultado de infecciones o de causas no infecciosas. Las enfermedades inflamatorias incluyen, sin limitación, aterosclerosis, arteriosclerosis, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática (PMR), enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, artritis gotosa, artritis degenerativa, tendinitis, bursitis, psoriasis, fibrosis quística, artrosteatitis, artritis inflamatoria, síndrome de Sjogren, arteritis de células gigantes, esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, pénfigo, penfigoide, diabetes (por ejemplo, Tipo I), miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Goodpasture, enfermedad mixta del tejido conectivo, colangitis esclerosante, anemia perniciosa, dermatosis inflamatorias, neumonitis intersticial habitual, asbestosis, silicosis, bronquiectasias, berilirosis, talcosis, neumoconiosis, sarcoidosis, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial linfoidea, neumonía intersticial de células gigantes, neumonía intersticial celular, alveolitis alérgica

extrínseca, granulomatosis de Wegener y formas relacionadas de angiitis (arteritis temporal y poliarteritis nodosa), dermatosis inflamatorias, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad retardada (por ejemplo, dermatitis por hiedra venenosa), neumonía, inflamación de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), encefalitis, reacciones de hipersensibilidad inmediata, asma, fiebre del heno, alergias, anafilaxia aguda, fiebre reumática, glomerulonefritis, pielonefritis, celulitis, cistitis, colecistitis crónica, isquemia (lesión isquémica), lesión por reperfusión, rechazo de aloinjertos, apendicitis, arteritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, corioamnionitis, conjuntivitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrosis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, ileitis, iritis, laringitis, mielitis, miocarditis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, testitis, amigdalitis, uretritis, urocistitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, vulvitis, vulvovaginitis, angitis, bronquitis crónica, osteomielitis, neuritis óptica, arteritis temporal, mielitis transversal, fascitis necrotizante y enterocolitis necrotizante. Una enfermedad inflamatoria ocular incluye, pero no se limita a, la inflamación postquirúrgica.

El término "trastorno musculoesquelético" o "TME" se refiere a una lesión y/o dolor en las articulaciones, ligamentos,

15 músculos, nervios, tendones y estructuras de soporte de las extremidades, cuello y espalda de un sujeto. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad degenerativa. En ciertas realizaciones, un TME incluye una afección inflamatoria. Las partes del cuerpo de un sujeto que pueden estar asociadas a los TME incluyen la parte superior e inferior de la espalda, el cuello, los hombros y las extremidades (brazos, piernas, pies y manos). En ciertas

20 realizaciones, un TME es una enfermedad ósea, tal como acondroplasia, acromegalia, callo óseo, desmineralización ósea, fractura ósea, enfermedad de la médula ósea, neoplasia de la médula ósea, disqueratosis congénita, leucemia (por ejemplo, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia con cromosoma Filadelfia positivo, leucemia de células plasmáticas, leucemia de células madre), mastocitosis sistémica, síndromes mielodisplásicos, hemoglobinuria paroxística nocturna, sarcoma mieloide, trastornos mieloproliferativos, mieloma múltiple, policitemia vera, síndrome médula-páncreas de Pearson, neoplasia ósea, neoplasia de la médula ósea,

25 sarcoma de Ewing, osteocondroma, osteoclastoma, osteosarcoma, braquidactilia, síndrome de Camurati-Engelmann, craneosinostosis, disostosis craneofacial de Crouzon, enanismo, acondroplasia, síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Seckel, displasia espondiloepifisaria, displasia espondiloepifisaria congénita, Síndrome de Werner, hiperostosis, osteofito, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Marfan, síndrome de McCune-Albright, osteitis, artrosis, osteocondritis, osteocondrodisplasia,

30 Enfermedad de Kashin-Beck, discondrosteosis de Leri-Weill, osteocondrosis, osteodistrofia, osteogénesis imperfecta, osteolisis, síndrome de Gorham-Stout, osteomalacia, osteomielitis, osteonecrosis, osteopenia, osteopetrosis, osteoporosis, osteoesclerosis, displasia otospondilomegaepifisaria, paquidermoperiostosis, enfermedad ósea de Paget, polidactilia, síndrome de Meckel, raquitismo, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Sotos, displasia espondiloepifisaria, displasia espondiloepifisaria congénita, sindactilia, síndrome de Apert, sindactilia tipo II o síndrome

35 de Werner. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad del cartílago, tal como la neoplasia del cartílago, la osteocondritis, la osteocondrodisplasia, la enfermedad de Kashin-Beck o la discondrosteosis de Leri-Weill. En ciertas realizaciones, un TME es una hernia, tal como una hernia de disco intervertebral. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad articular, tales como la artralgia, la artritis (por ejemplo, la gota (por ejemplo, el síndrome de Kelley-Seegmiller, el síndrome de Lesch-Nyhan), la enfermedad de Lyme, la osteoartritis, la artritis psoriásica, la artritis

40 reactiva, la fiebre reumática, la artritis reumatoide, el síndrome de Felty, la sinovitis, el síndrome de Blau, la espondiloartropatía, la artritis reactiva, el síndrome de Stickler, la enfermedad de la membrana sinovial, la sinovitis o el síndrome de Blau. En ciertas realizaciones, un TME es el síndrome de Langer-Giedion. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad muscular, tal como el síndrome de Barth, la encefalomiotía mitocondrial, el síndrome MELAS, el síndrome MERRF, el síndrome MNGIE, la miopatía mitocondrial, el síndrome de Kearns-Sayre, la mialgia,

45 la fibromialgia, la polimialgia reumática, el mioma, la miositis, la dermatomiositis, la enfermedad neuromuscular, el síndrome de Kearns-Sayre, la distrofia muscular, la miastenia, el síndrome miasténico congénito, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la miastenia gravis, la miotonía, la miotonía congénita, la atrofia muscular espinal, la tetania, la oftalmoplejía o la rabdomiólisis. En ciertas realizaciones, un TME es el síndrome de Proteus. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad reumática, tal como la artritis (por ejemplo, la gota (por ejemplo, el síndrome de Kelley-Seegmiller, la enfermedad de Lyme de Lesch-Nyhan)), la osteoartritis, la artritis psoriásica, la artritis reactiva,

50 la fiebre reumática, la artritis reumatoide, el síndrome de Felty, la sinovitis, el síndrome de Blau, la gota (por ejemplo, el síndrome de Kelley-Seegmiller, el síndrome de Lesch-Nyhan), la polimialgia la reumática, fiebre reumática, la cardiopatía reumática o el síndrome de Sjogren. En ciertas realizaciones, un TME es el síndrome de Schwartz-Jampel. En ciertas realizaciones, un TME es una enfermedad del esqueleto, tal como la discondrosteosis de Leri-Weill, las

55 malformaciones del esqueleto, el síndrome de Melnick-Needles, la paquidermoperiostosis, el síndrome de Rieger, la enfermedad de la columna vertebral, la hernia de disco intervertebral, la escoliosis, la espina bífida, la espondilitis, la espondilitis anquilosante, la espondiloartropatía, la artritis reactiva, la displasia espondiloepifisaria, la displasia espondiloepifisaria congénita o la espondilosis. En ciertas realizaciones, un TME es la artritis reumatoide.

60 Una "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad que surge de una respuesta inmune inapropiada del cuerpo de un sujeto contra sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. En otras palabras, el sistema inmunitario confunde alguna parte del cuerpo con un patógeno y ataca a sus propias células. Esto se puede limitar a determinados órganos (por ejemplo, en la tiroiditis autoinmune) o afectar a un tejido concreto en diferentes lugares (por ejemplo, la enfermedad de Goodpasture, que puede afectar a la membrana basal tanto del pulmón como del riñón). El tratamiento de las enfermedades autoinmunes suele consistir en la inmunosupresión, es decir, en

medicamentos que disminuyen la respuesta inmunitaria. Las enfermedades autoinmunes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrotizante, linfadenitis, peri-arteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, esclerodermia, pénfigo vulgar, vasculitis asociada a ANCA (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica), uveítis, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto y cardiomiopatía. En ciertas realizaciones, la enfermedad autoinmune es la artritis reumatoide.

El término “enfermedad genética” se refiere a una enfermedad causada por una o más anomalías en el genoma de un sujeto, tal como una enfermedad que está presente desde el nacimiento del sujeto. Las enfermedades genéticas pueden ser heredables y transmitirse a partir de los genes de los padres. Una enfermedad genética también puede estar causada por mutaciones o cambios de los ADNs y/o ARNs del sujeto. En estos casos, la enfermedad genética será heredable si se produce en la línea germinal. Las enfermedades genéticas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Aarskog-Scott, síndrome de Aase, acondroplasia, acrodisostosis, adicción, adreno-leucodistrofia, albinismo, síndrome de ablefaron-macrostomía, síndrome de alagille, alcaponuria, deficiencia de alfa-1 antitripsina, síndrome de Alport, enfermedad de Alzheimer, asma, síndrome poliglandular autoinmune, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Angelman, ataxia, ataxia telangiectasia, aterosclerosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), autismo, calvicie, enfermedad de Batten, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Best, trastorno bipolar, braquidactilia), cáncer de mama, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide crónica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, labio leporino, síndrome de Cockayne, síndrome de Coffin Lowry, cáncer de colon, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Costello, síndrome de Cowden, displasia craneofrontonasal, síndrome de Crieger-Najjar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, fibrosis quística, sordera, depresión, diabetes, displasia diastrófica, síndrome de DiGeorge, síndrome de Down, dislexia, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de Dubowitz, displasia ectodérmica, síndrome de Ellis-van Creveld, Ehlers-Danlos, epidermolisis bullosa, epilepsia, temblor esencial, hipercolesterolemia familiar, fiebre mediterránea familiar, síndrome X frágil, ataxia de Friedreich, enfermedad de Gaucher, glaucoma, malabsorción de glucosa y galactosa, glutaricaciduria, atrofia giratoria, síndrome de Goldberg Shprintzen (síndrome velocardiofacial), síndrome de Gorlin, Enfermedad de Hailey-Hailey, hemihipertrofia, hemocromatosis, hemofilia, neuropatía motora y sensorial hereditaria (HMSN), cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC), enfermedad de Huntington, inmunodeficiencia con hiper-IgM, diabetes de inicio juvenil, síndrome de Klinefelter, síndrome de Kabuki, enfermedad de Leigh, síndrome de QT largo, cáncer de pulmón, melanoma maligno, depresión maníaca, síndrome de Marfan, síndrome de Menkes, aborto espontáneo, enfermedad de los mucopolisacáridos, neoplasia endocrina múltiple, esclerosis múltiple, distrofia muscular, esclerosis lateral miotrófica, distrofia miotónica, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Noonan, obesidad, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, enfermedad de Parkinson, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de Pendred, atrofia muscular peronea, fenilcetonuria (PKU), poliquistosis renal, síndrome de Prader-Willi, cirrosis biliar primaria, cáncer de próstata, síndrome REAR, enfermedad de Refsum, retinosis pigmentaria, retinoblastoma, síndrome de Rett, síndrome de Sanfilippo, esquizofrenia, inmunodeficiencia combinada grave, anemia falciforme, espina bífida, atrofia muscular espinal, atrofia espinocerebelosa, síndrome de muerte súbita del adulto, enfermedad de Tánger, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de radio ausente de trombocitopenia, síndrome de Townes-Brocks, esclerosis tuberosa, síndrome de Turner, síndrome de Usher, síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome de Waardenburg, síndrome de Weaver, síndrome de Werner, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson, xeroderma pigmentosum y síndrome de Zellweger.

Una “enfermedad hematológica” incluye una enfermedad que afecta a una célula o tejido hematopoyético. Las enfermedades hematológicas incluyen enfermedades asociadas a un contenido y/o función hematológica aberrante. Entre los ejemplos de enfermedades hematológicas se incluyen las enfermedades resultantes de la irradiación de la médula ósea o de los tratamientos de quimioterapia para el cáncer, enfermedades tales como la anemia perniciosa, la anemia hemorrágica, la anemia hemolítica, la anemia aplásica, la anemia falciforme, la anemia sideroblástica, la anemia asociada a infecciones crónicas tales como malaria, tripanosomiasis, HTV, virus de la hepatitis u otros virus, anemias mielofíticas causadas por deficiencias de la médula, insuficiencia renal resultante de la anemia, anemia, policitemia, mononucleosis infecciosa (EVI), leucemia aguda no linfocítica (LNA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica aguda (LMA), policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, retinoblastoma, hemofilia, trastornos asociados a un mayor riesgo de trombosis, herpes, talasemia, trastornos mediados por anticuerpos, tales como las reacciones a las transfusiones y la eritroblastosis, traumatismos mecánicos de los glóbulos rojos, tales como las anemias hemolíticas microangiopáticas, la púrpura trombocitopénica trombótica y la coagulación intravascular diseminada, infecciones por parásitos tales como *Plasmodium*, lesiones químicas de, por ejemplo, envenenamiento por plomo, e hiperesplenismo.

El término “enfermedad neurológica” se refiere a cualquier enfermedad del sistema nervioso, incluidas las enfermedades que afectan al sistema nervioso central (cerebro, tronco encefálico y cerebelo), al sistema nervioso periférico (incluidos los nervios craneales) y al sistema nervioso autónomo (cuyas partes se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico). Las enfermedades neurodegenerativas hacen referencia a un tipo de enfermedad neurológica caracterizada por la pérdida de células nerviosas, entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, las tauopatías (incluida la demencia frontotemporal) y la enfermedad de Huntington. Algunos ejemplos de enfermedades neurológicas son, pero no se

limitan a, el dolor de cabeza, el estupor y el coma, la demencia, las convulsiones, los trastornos del sueño, los traumatismos, las infecciones, las neoplasias, la neurooftalmología, los trastornos del movimiento, las enfermedades desmielinizantes, los trastornos de la médula espinal y los trastornos de los nervios periféricos, los músculos y las uniones neuromusculares. La adicción y las enfermedades mentales, entre las que se encuentran el trastorno bipolar 5 y la esquizofrenia, también se incluyen en la definición de enfermedades neurológicas. Otros ejemplos de enfermedades neurológicas son afasia epileptiforme adquirida; encefalomieltitis aguda diseminada; adrenoleucodistrofia; agenesia del cuerpo calloso; agnosia; síndrome de Aicardi; enfermedad de Alexander; enfermedad de Alpers; hemiplejia alternante; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica; anencefalía; síndrome de Angelman; angiomas; anoxia; afasia; apraxia; quistes aracnoideos; aracnoiditis; malformación de 10 Arnold-Chiari; malformación arteriovenosa; síndrome de Asperger; ataxia telangiectasia; trastorno por déficit de atención e hiperactividad; autismo; disfunción autonómica; dolor de espalda; enfermedad de Batten; enfermedad de Behcet; Parálisis de Bell; blefaroespasio esencial benigno; amiotrofia focal benigna; hipertensión intracraneal benigna; enfermedad de Binswanger; blefaroespasio; síndrome de Bloch Sulzberger; lesión del plexo braquial; absceso cerebral; lesión cerebral; tumores cerebrales (incluido el glioblastoma multiforme); tumor medular; síndrome 15 de Brown-Sequard; enfermedad de Canavan; síndrome del túnel carpiano (STC); causalgia; síndrome de dolor central; mielinolisis pontina central; trastorno cefálico; aneurisma cerebral; arteriosclerosis cerebral; atrofia cerebral; gigantismo cerebral; parálisis cerebral; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía inducida por quimioterapia y dolor neuropático; malformación de Chiari; corea; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC); dolor crónico; síndrome de dolor regional crónico; síndrome de Coffin Lowry; coma, incluido el estado vegetativo persistente; 20 diplegia facial congénita; degeneración corticobasal; arteritis craneal; craneosinostosis; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos por traumatismos acumulativos; síndrome de Cushing; enfermedad de cuerpos de inclusión citomegálica (CIBD); infección por citomegalovirus; síndrome de ojos y pies danzantes; síndrome de Dandy-Walker; enfermedad de Dawson; síndrome de De Morsier; parálisis de Dejerine-Klumpke; demencia; dermatomiositis; neuropatía diabética; esclerosis difusa; disautonomía; disgrafía; dislexia; distonías; encefalopatía epiléptica infantil 25 temprana; síndrome de la silla turca vacía; encefalitis; encefaloceles; angiomas encefalotrigeminal; epilepsia; parálisis de Erb; temblor esencial; enfermedad de Fabry; síndrome de Fahr; desmayos; parálisis espástica familiar; convulsiones febriles; síndrome de Fisher; ataxia de Friedreich; demencia frontotemporal y otras "tauopatías"; enfermedad de Gaucher; síndrome de Gerstmann; arteritis de células gigantes; enfermedad de inclusión de células gigantes; leucodistrofia de células globoides; síndrome de Guillain-Barre; mielopatía asociada al HTLV-1; enfermedad 30 de Hallervorden-Spatz; traumatismo craneal; cefalea; espasmo hemifacial; paraplejia espástica hereditaria; heredopatía atáxica polineuritiforme; herpes zoster oticus; herpes zoster; síndrome de Hirayama; demencia y neuropatía asociadas al VIH (véase también manifestaciones neurológicas del SIDA); holoprosencefalía; enfermedad de Huntington y otras enfermedades de repetición de poliglutamina; hidranencefalía; hidrocefalia; hipercortisolismo; hipoxia; encefalomieltitis inmunomediada; miositis por cuerpos de inclusión; incontinencia pigmenti infantil; enfermedad 35 por almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Refsum infantil; espasmos infantiles; miopatía inflamatoria; quiste intracraneal; hipertensión intracraneal; síndrome de Joubert; síndrome de Kearns-Sayre; enfermedad de Kennedy; síndrome de Kinsbourne; síndrome de Klippel Feil; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Kugelberg-Welander; kuru; enfermedad de Lafora; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; síndrome de Landau-Kleffner; síndrome medular lateral (Wallenberg); problemas de aprendizaje; enfermedad de Leigh; síndrome de Lennox-Gastaut; síndrome de Lesch-Nyhan; leucodistrofia; demencia por cuerpos de Lewy; lisencfalía; síndrome de enclaustramiento; enfermedad de Lou Gehrig (también conocida como enfermedad de la neurona motora o esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad del disco lumbar; enfermedad de Lyme-secuelas neurológicas; enfermedad de Machado-Joseph; macronefalia; megalencefalía; síndrome de Melkersson-Rosenthal; enfermedad de Menieres; meningitis; enfermedad de Menkes; leucodistrofia metacromática; microcefalia; migraña; síndrome de Miller Fisher; 40 mini-accidentes cerebrovasculares; miopatías mitocondriales; síndrome de Mobius; amiotrofia monomérica; enfermedad de la neurona motora; enfermedad de moyamoya; mucopolisacaridosis; demencia multiinfarto; neuropatía motora multifocal; esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes; atrofia multisistémica con hipotensión postural; distrofia muscular; miastenia gravis; esclerosis difusa mielinoclastica; encefalopatía mioclónica infantil; mioclonía; miopatía; miotonía congénita; narcolepsia; neurofibromatosis; síndrome neuroléptico maligno; 45 manifestaciones neurológicas del SIDA; secuelas neurológicas del lupus; neuromiotonía; lipofuscinoses ceroideas neuronales; trastornos de la migración neuronal; enfermedad de Niemann-Pick; síndrome de O'Sullivan-McLeod; neuralgia occipital; secuencia de disrafismo espinal oculto; síndrome de Ohtahara; atrofia olivopontocerebelosa; mioclonía opsoclonica; neuritis óptica; hipotensión ortostática síndrome de sobrecarga; parestesia; enfermedad de Parkinson; paramiotonía congénita; enfermedades paraneoplásicas; ataques paroxísticos; síndrome de Parry-Romberg; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; parálisis periódicas; neuropatía periférica; neuropatía dolorosa y dolor neuropático; estado vegetativo persistente; trastornos generalizados del desarrollo; reflejo fótico del estornudo; 50 enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Pick; nervio pinzado; tumores hipofisarios; polimiositis; porencefalía; síndrome postpolio; neuralgia postherpética (NPH); encefalomieltitis postinfecciosa; hipotensión postural; síndrome de Prader-Willi; esclerosis lateral primaria; enfermedades priónicas; progresiva; atrofia hemifacial; leucoencefalopatía multifocal progresiva; poliodistrofia esclerosante progresiva; parálisis supranuclear progresiva; pseudotumor cerebri; síndrome de Ramsay-Hunt (tipo I y tipo II); encefalitis de Rasmussen; síndrome de distrofia simpática refleja; enfermedad de Refsum; trastornos por movimientos repetitivos; lesiones por estrés repetitivo; síndrome de las piernas inquietas; mielopatía asociada a retrovirus; síndrome de Rett; síndrome de Reye; Danza de San Vito; Enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schilder; esquizencefalía; displasia septo-óptica; síndrome del bebé sacudido; herpes zóster; síndrome de Shy-Drager; síndrome de Sjogren; apnea del sueño; síndrome de Soto; espasticidad; espina bifida; lesión medular; tumores de la médula espinal; atrofia muscular espinal;

síndrome de la persona rígida; accidente cerebrovascular; síndrome de Sturge-Weber; panencefalitis esclerosante subaguda; hemorragia subaracnoidea; encefalopatía arteriosclerótica subcortical; corea de Sydenham; síncope; siringomielia; discinesia tardía; enfermedad de Tay-Sachs; arteritis temporal; síndrome de médula espinal anclada; enfermedad de Thomsen; síndrome de salida torácica; tic douloureux; parálisis de Todd; síndrome de Tourette; ataque 5 isquémico transitorio; encefalopatías espongiformes transmisibles; mielitis transversa; lesión cerebral traumática; temblor; neuralgia del trigémino; paraparesia espástica tropical; esclerosis tuberosa; demencia vascular (demencia multiinfarto); vasculitis, incluida la arteritis temporal; enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL); síndrome de Wallenberg; enfermedad de Werdnig-Hoffman; síndrome de West; latigazo cervical; síndrome de Williams; enfermedad de Wilson; y síndrome de Zellweger.

10 Una "afección dolorosa" incluye, pero no se limita a, el dolor neuropático (por ejemplo, el dolor neuropático periférico), el dolor central, el dolor por sordera, el dolor crónico (por ejemplo, el dolor nociceptivo crónico, y otras formas de dolor crónico tales como el dolor postoperatorio, por ejemplo, el dolor que surge después de una cirugía de reemplazo de cadera, rodilla u otra), el dolor preoperatorio, el estímulo de los receptores nociceptivos (dolor nociceptivo), el dolor agudo (por ejemplo, dolor fantasma y dolor agudo transitorio), el dolor no inflamatorio, el dolor inflamatorio, el dolor 15 asociado al cáncer, el dolor por heridas, el dolor por quemaduras, el dolor postoperatorio, el dolor asociado a procedimientos médicos, el dolor resultante del prurito, el síndrome de vejiga dolorosa, el dolor asociado al trastorno disfórico premenstrual y/o al síndrome premenstrual, el dolor asociado al síndrome de fatiga crónica, el dolor asociado al parto prematuro, el dolor asociado a los síntomas de abstinencia de la adicción a las drogas, el dolor articular, el dolor artrítico (por ejemplo, el dolor asociado a la artritis cristalina, la artrosis, la artritis psoriásica, la artritis gotosa, la 20 artritis reactiva o la artritis de Reiter), el dolor lumbosacro, el dolor musculoesquelético, el dolor de cabeza, la migraña, el dolor muscular, el dolor lumbar, el dolor de cuello, el dolor de muelas, el dolor dental/maxilofacial y el dolor visceral. Una o más de las afecciones dolorosas contempladas en la presente memoria pueden comprender mezclas de varios tipos de dolor previstos anteriormente y en la presente memoria (por ejemplo, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, etc.). En algunas realizaciones, un dolor particular puede dominar. En otras realizaciones, la 25 afección dolorosa comprende dos o más tipos de dolores sin que uno predomine. Un clínico experto puede determinar la dosificación para conseguir una cantidad terapéuticamente efectiva para un sujeto concreto en función de la afección dolorosa.

El término "trastorno psiquiátrico" se refiere a una enfermedad de la mente e incluye las enfermedades y trastornos enumerados en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - Cuarta Edición (DSM-IV), publicado por la 30 Asociación Americana de Psiquiatría, Washington D. C. (1994). Los trastornos psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social y fobia específica), trastornos de la infancia, (por ejemplo, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la conducta y trastorno negativista desafiante), trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno distímico y trastorno depresivo mayor), trastornos de la personalidad (por ejemplo, trastorno antisocial de la personalidad, trastorno de la personalidad por evitación, trastorno límite de la personalidad, trastorno de la personalidad dependiente, trastorno histrónico de la personalidad, trastorno narcisista de la personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, trastorno paranoide de la personalidad, trastorno esquizoide de la personalidad y trastorno esquizotípico de la personalidad), trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia y trastorno psicótico compartido), trastornos relacionados con sustancias (por ejemplo, dependencia del alcohol, dependencia de las anfetaminas, dependencia del cannabis, dependencia de la cocaína, dependencia de los alucinógenos, dependencia de los inhalantes, dependencia de la nicotina, dependencia de los opioides, dependencia de la fenciclidina y dependencia de los sedantes), trastorno de adaptación, autismo, delirio, demencia, demencia multiinfarto, trastornos del aprendizaje y de la memoria (por ejemplo, amnesia y pérdida de memoria relacionada con la edad) y trastorno de Tourette.

El término "trastorno metabólico" se refiere a cualquier trastorno que implique una alteración en el metabolismo normal de los carbohidratos, los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos o una combinación de ellos. Un trastorno metabólico se asocia con una deficiencia o un exceso en una vía metabólica que da lugar a un desequilibrio en el metabolismo de los ácidos nucleicos, las proteínas, los lípidos y/o los hidratos de carbono. Los factores que afectan al metabolismo incluyen, pero no se limitan a, el sistema de control endocrino (hormonal) (por ejemplo, la vía de la insulina, las hormonas enteroendocrinas, que incluyen el GLP-1, el PYY, o similares), el sistema de control neural (por ejemplo, el GLP-1 en el cerebro), o similares. Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, la diabetes (por ejemplo, la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional), la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la obesidad.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

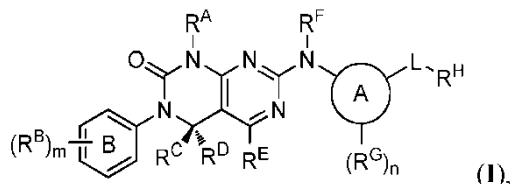
En la presente memoria se describen compuestos bicíclicos de la Fórmula (I) y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos. Se describen además compuestos bicíclicos de las Fórmulas (II) y (III) que no forman parte de la invención. Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria se unen a proteínas quinasas y pueden ser útiles para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, una quinasa SIK) en un sujeto para tratar o prevenir una enfermedad (por ejemplo, enfermedad proliferativa, un trastorno 60

musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que la necesita, y/o en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada a la actividad de la quinasa en un sujeto que la necesita. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula (I).
5 También se describen kits que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria.

Compuestos

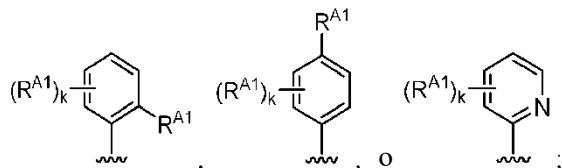
Compuestos de la Fórmula (I)

En un aspecto, la presente invención se dirige a compuestos de la Fórmula (I):



10 y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos, en los que:

R^A es



cada caso de R^A es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$ y $-OC(=O)N(R^b)_2$.

20 NR₃(-O)R', NR₂(-O)(R''), O(-O)R'', O(-O)OR', o O(-O)NR'', cada caso de R^a es independientemente hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre.

25 cada caso de R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocílico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Heterogeneous Sustainability 0 1 2 3 0 4

cada caso de R^B es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, alquilo, alquenilo, alquino, carbociclico o heterociclico, CD_3 , $N(D^B)_2$, CD_2 , CN, SCN.

30 sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^C es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

35 R^D es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
R^E es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
R^F es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno:

R' es hidrógeno, alquilo S-_n sustituido o no sustituido, o un grupo que contiene un anillo A:

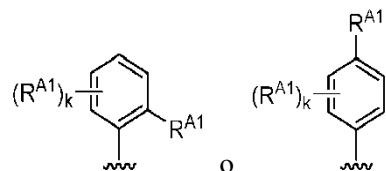
40 cada caso de R^G es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)(R^b)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$.

NR 3(-S)R , NR 3(-S)N(R)₂ , SO(-S)R , SO(-S)SR ; d
n es 0, 1, 2, 3 o 4 de acuerdo con lo permitido por la valencia.

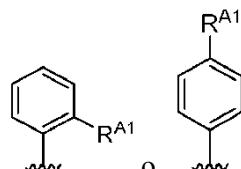
45 R^c es 0, 1, 2, 3 o 4, de acuerdo con lo permitido por la valencia,
L es -CH₂-; y
R^H es heterociclo sustituido o no sustituido o -N(R^c)₂, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

La Fórmula (I) incluye el sustituyente R^A . En ciertas realizaciones,

R^A es de la fórmula:

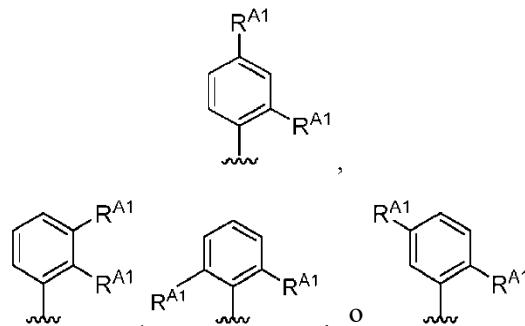


En ciertas realizaciones, k es 0. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:

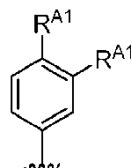


5

En ciertas realizaciones, k es 1. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula

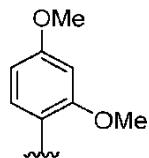


En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:

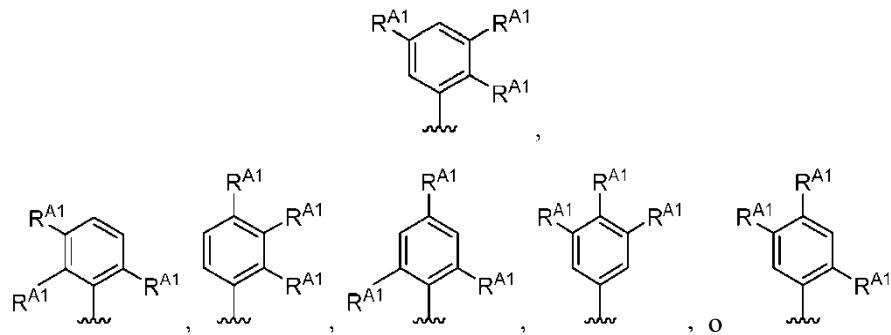


10

En ciertas realizaciones, R^A es

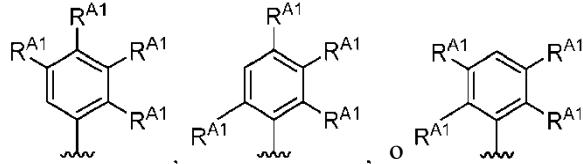


En ciertas realizaciones, k es 2. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula

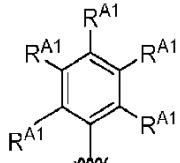


15

En ciertas realizaciones, k es 3. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, k es 4. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula



- 5 En ciertas realizaciones, cuando R^A es fenilo sustituido, R^A incluye uno o más sustituyentes R^{A1}. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, al menos un R^{A1} es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es un alquenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es un alquinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, que comprende cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es bencilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es -OR^a (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{A1} es -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^b)₂.
- 10
- 15
- 20
- 25

En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es un alquenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es un alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, que comprende cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es -OR^a (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^a es -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^b)₂.

30

35

40

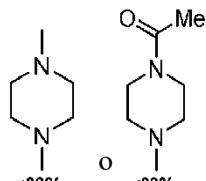
45

En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^b es hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^b es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^b es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, bencilo (Bn), carbonato de t-

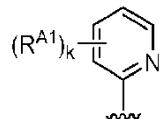
50

- 5 butilo (BOC o Boc), carbamato de bencilo (Cbz), carbonato de 9-fluorenilmethyl (Fmoc), trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o p-toluenosulfonamida (Ts)). En ciertas realizaciones, dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocílico sustituido o no sustituido o un anillo heteroarílico sustituido o no sustituido (por ejemplo, anillo heterocílico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno o dos átomos del anillo heterocílico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar

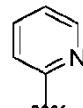
10



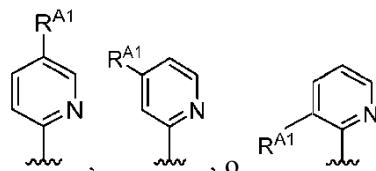
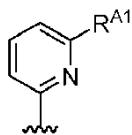
En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



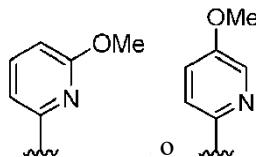
en ciertas realizaciones, k es 0. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



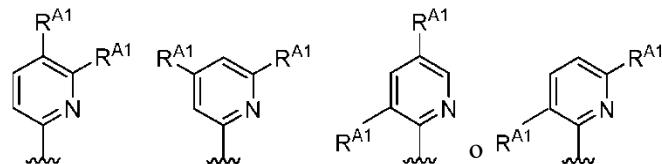
- 15 en ciertas realizaciones, k es 1. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula



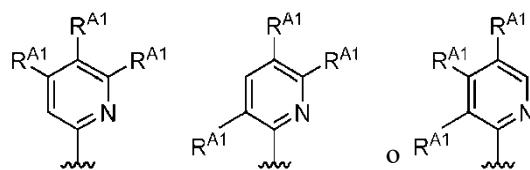
En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



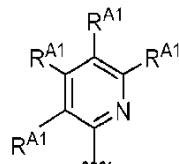
- 20 en ciertas realizaciones, k es 2. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



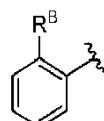
En ciertas realizaciones, k es 3. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula:



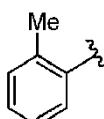
En ciertas realizaciones, k es 4. En ciertas realizaciones, R^A es de la fórmula



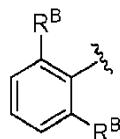
- 5 El anillo B es un anillo de fenilo no sustituido (por ejemplo, cuando m es 0) o un anillo de fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R^B (por ejemplo, cuando m es 1, 2, 3, 4 o 5). En ciertas realizaciones, al menos dos casos de R^B son diferentes. En ciertas realizaciones, todas las casos de R^B son iguales. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2. En ciertas realizaciones, m es 3. En ciertas realizaciones, m es 4. En ciertas realizaciones, m es 5. En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



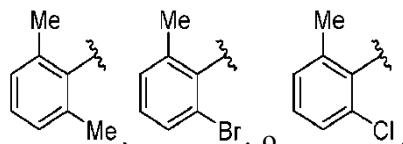
- 10 En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:

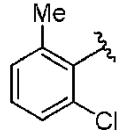


En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:

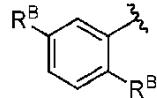


15

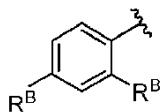
En ciertas realizaciones, el Anillo B no es de la fórmula



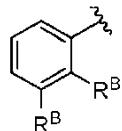
En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



- 20 . En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



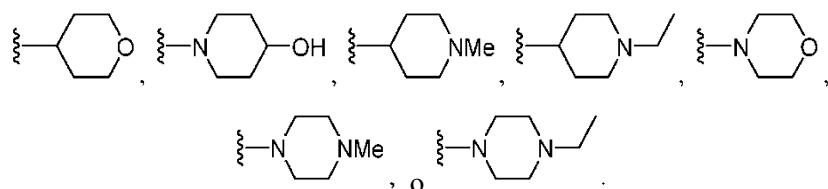
En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula



- 5 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es F. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es Cl. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es Br. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es I. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es metilo. En ciertas realizaciones, m es 2, y ambos casos de R^B son metilo. En ciertas realizaciones, m es 2, y un caso de R^B es halógeno, y el otro caso de R^B es metilo. En ciertas realizaciones, m es 2, y un caso de R^B es Cl, y el otro caso de R^B es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un alquenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un alquinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido).
- 10 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido que comprende cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es bencilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es -OR^a (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂.
- 15 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula
- 20 En ciertas realizaciones, el R^H es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, el R^H es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula
- 25 En ciertas realizaciones, el R^H es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula
- 30 En ciertas realizaciones, el R^H es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, el R^H es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula

- 35 En ciertas realizaciones, el R^H es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, el R^H es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula
- 40 En ciertas realizaciones, el R^H es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, el R^H es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula

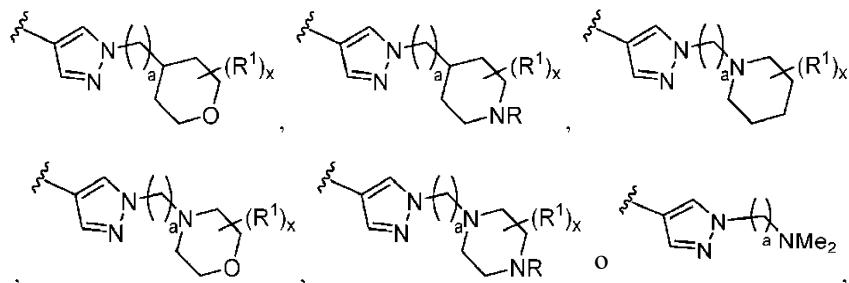
en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido u -OR^{x1}, en la que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o grupo protector de nitrógeno; R^{x1} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; y x es 0, 1, 2 o 3. En ciertas realizaciones, R^H es de la fórmula



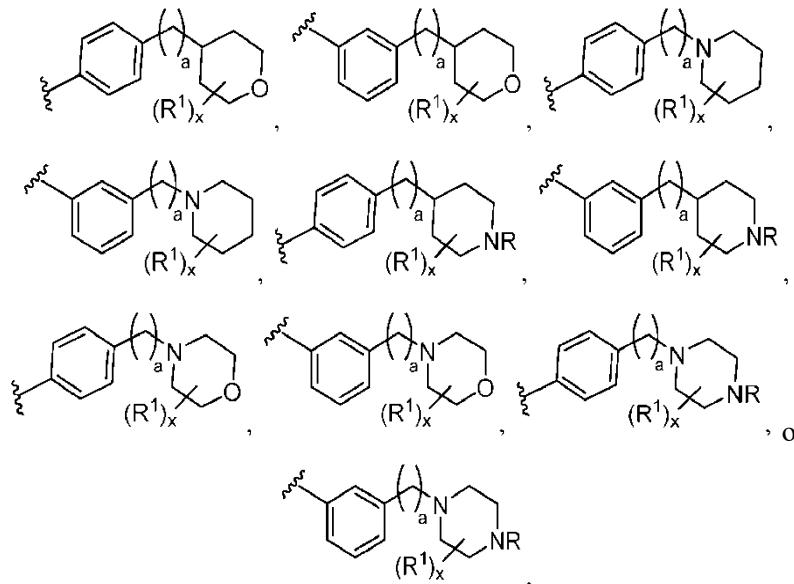
En ciertas realizaciones, R^H es -N(R^c)₂. Como se describe generalmente en la presente memoria, R^H puede incluir el

sustituyente R^c . En ciertas realizaciones, R^c es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^c es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^c es un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^c es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^c es metilo. En ciertas realizaciones, R^c es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^c es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^c es un grupo protector de nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^H es $-NMe_2$. En ciertas realizaciones, dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre).

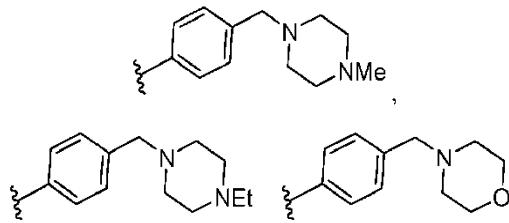
En ciertas realizaciones, el anillo A con el enlazador L y el sustituyente R^H es de la fórmula



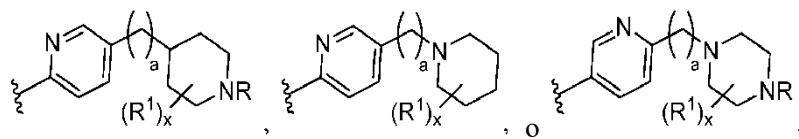
en la que a es 1. En ciertas realizaciones, el Anillo A con el enlazador L y el sustituyente R^H es de la fórmula



en la que a es 1. En ciertas realizaciones, el Anillo A con el enlazador L y el sustituyente R^H es de la fórmula

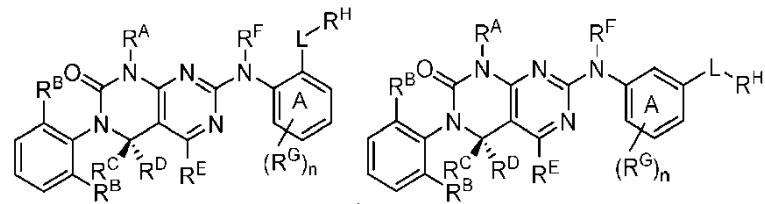


25 En ciertas realizaciones, el Anillo A con el enlazador L y el sustituyente R^H es de la fórmula:

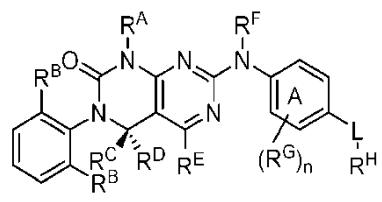


en la que a es 1.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:

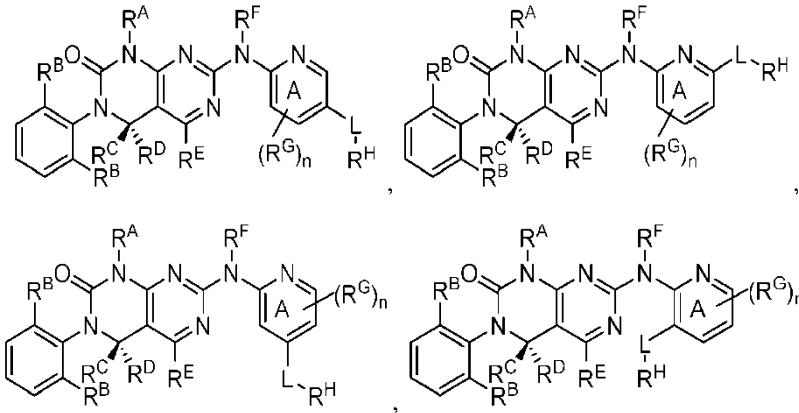


5 o



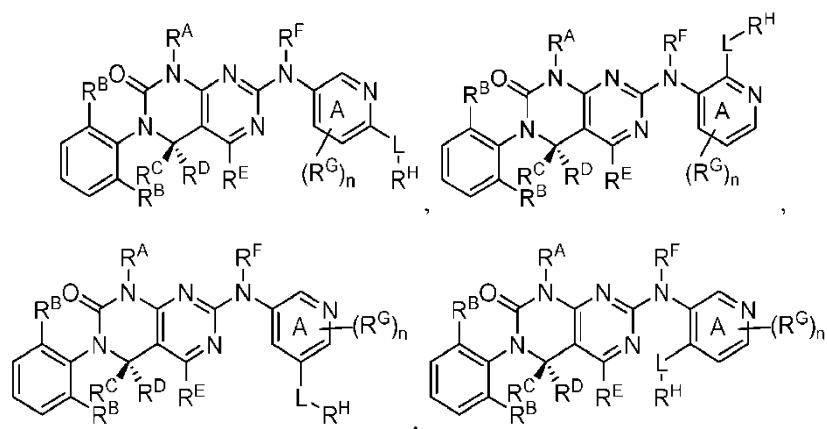
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula



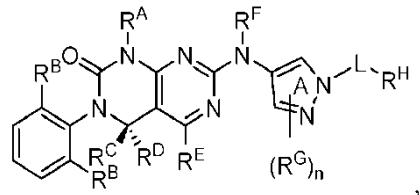
10

o



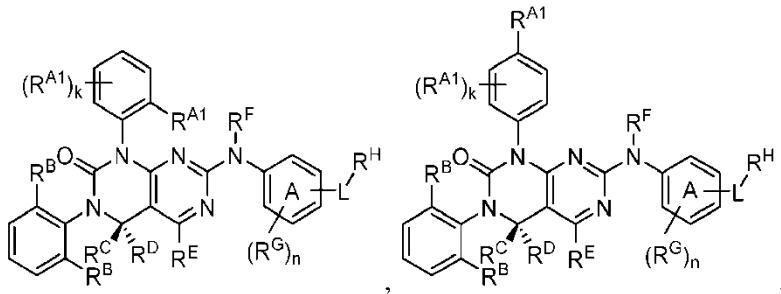
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

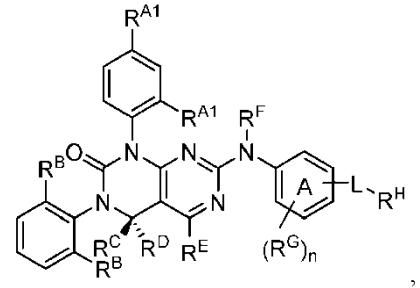
En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



5

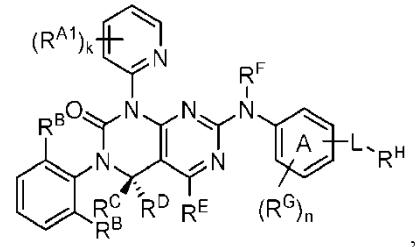
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



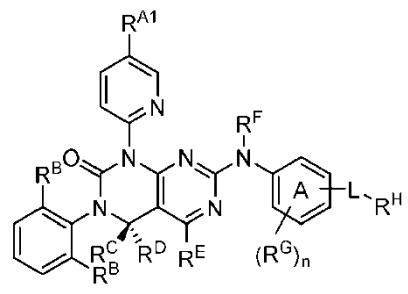
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

10 En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



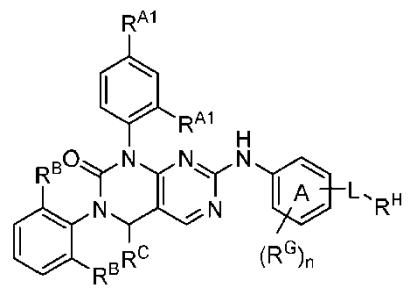
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



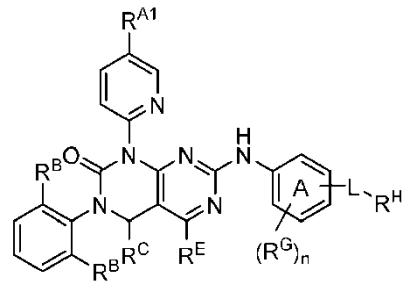
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



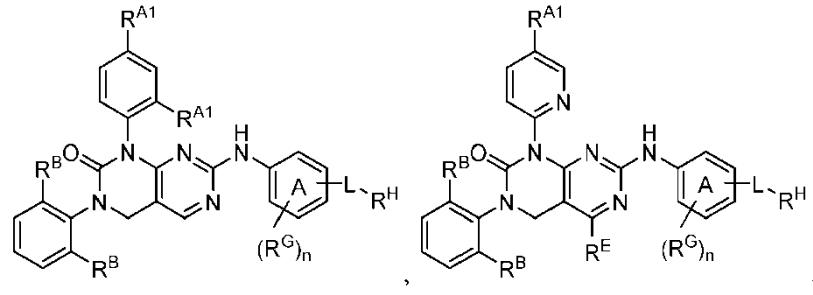
5 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo

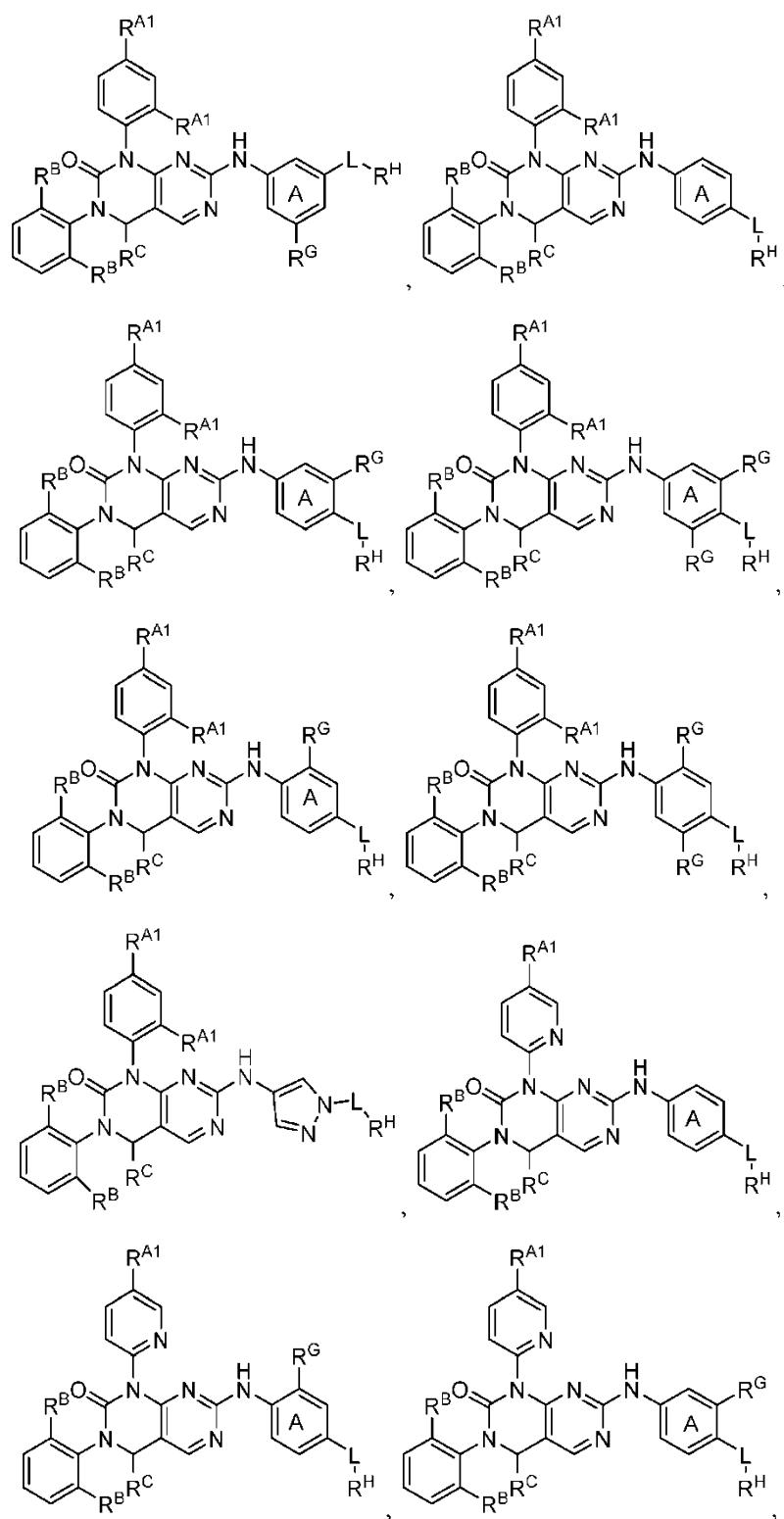
En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula:

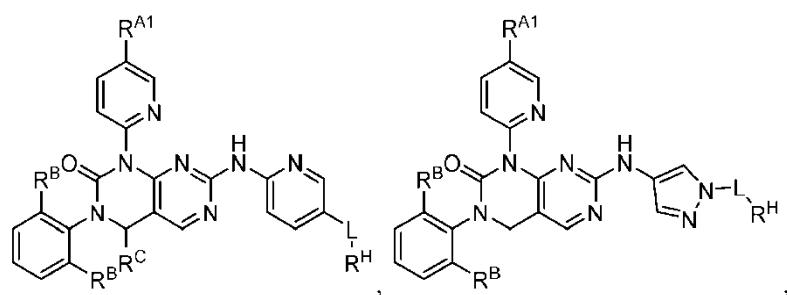


10

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula

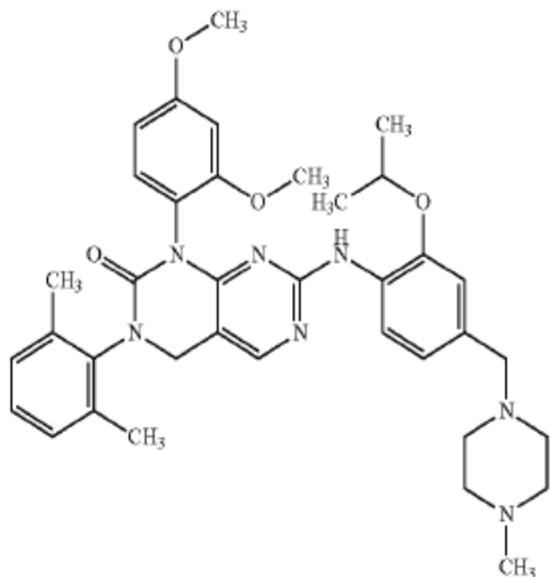




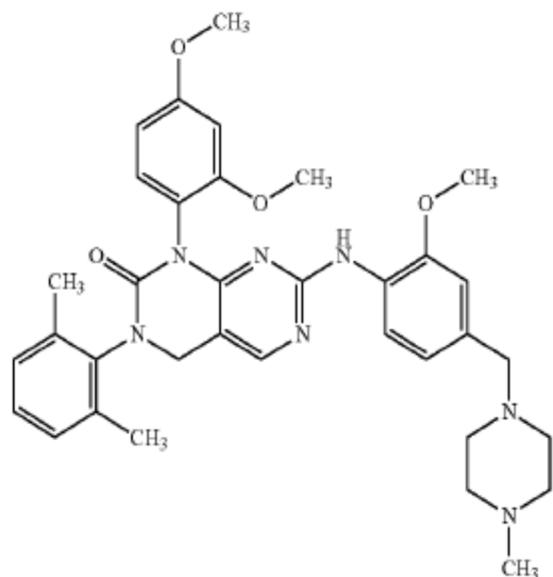
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) es de la fórmula

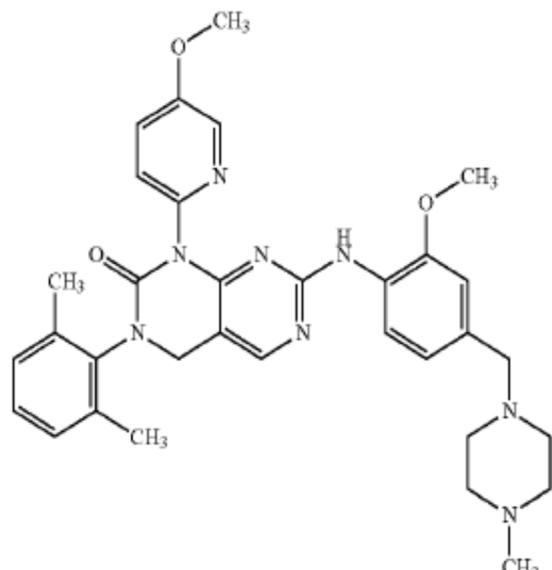
(YKL-05-69)



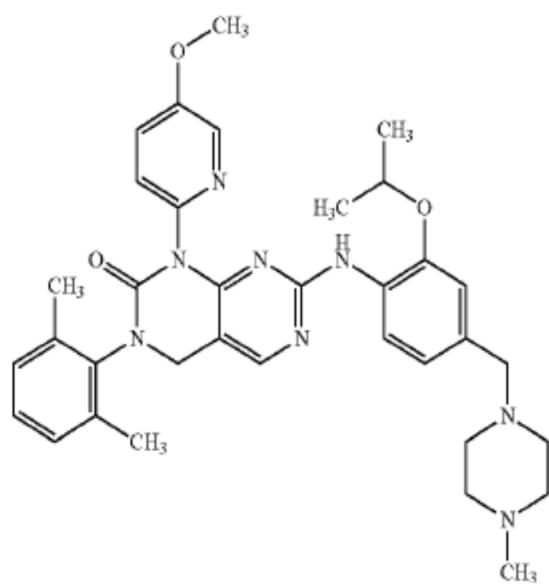
(YKL-05-70)



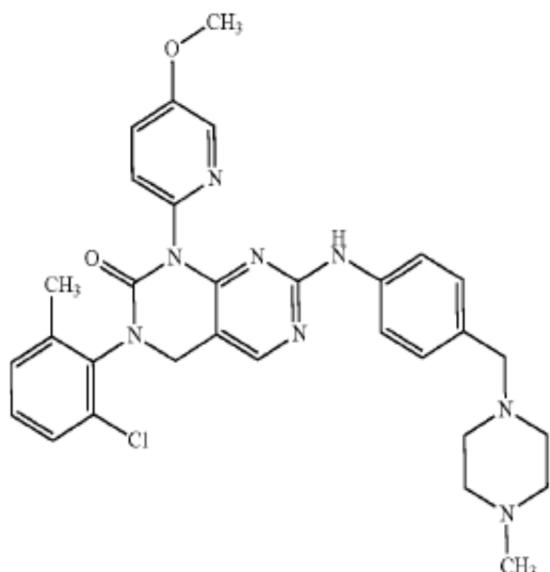
(YKL-05-91)



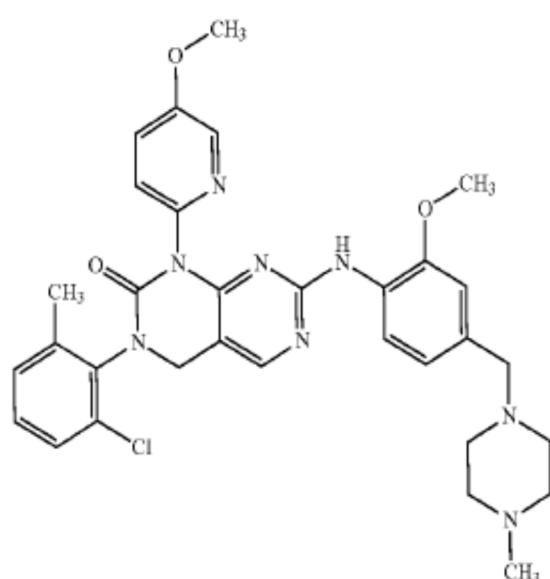
(YKL-05-92)



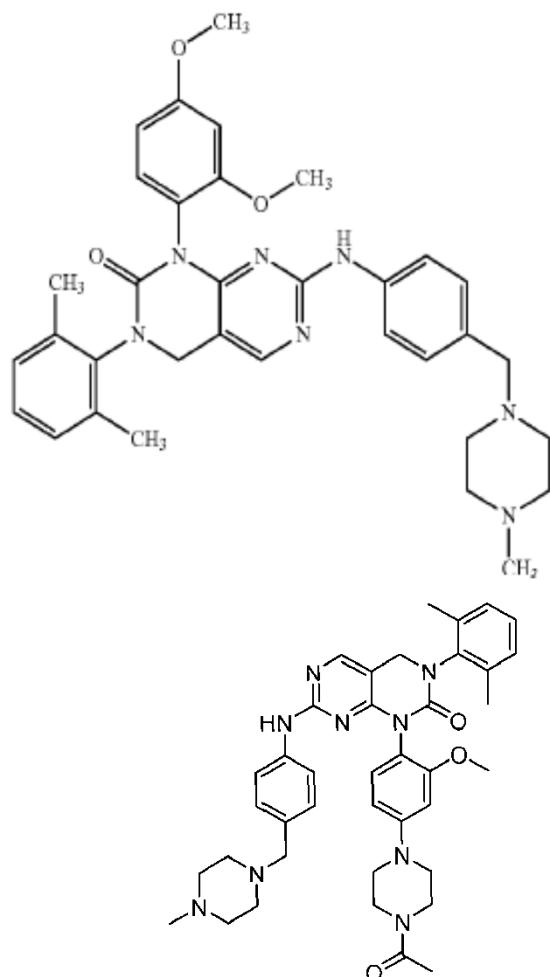
(YKL-05-97)



(YKL-05-100)

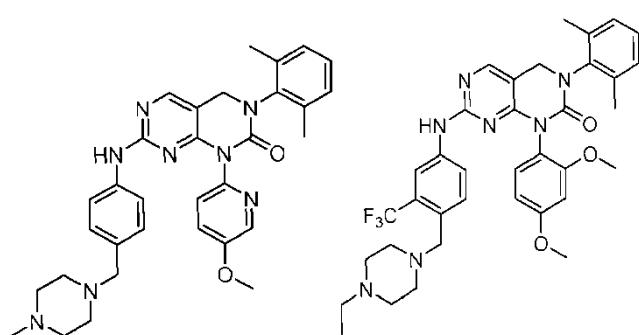


(YKL-04-136-1)



(SB1-D-07)

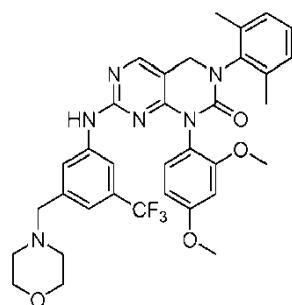
(YKL-04-136-11)



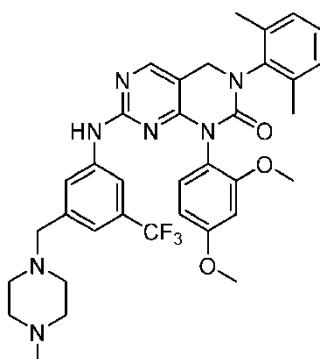
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)

(YKL-04-103)



(YKL-04-118)

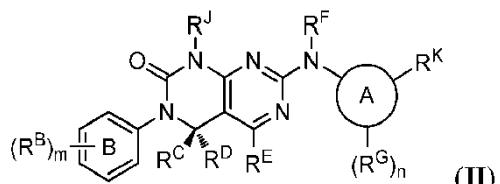


(YKL-04-125)

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Compuestos de la Fórmula (II) (no forman parte de la invención)

- 5 También se describen, pero no forman parte de la invención, los compuestos de la Fórmula (II):



y sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y profármacos aceptables para uso farmacéutico, en los que:

- 10 R^J es un carbociclo sustituido o no sustituido;
cada caso de R^B es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -SCN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)(R^b)₂, -C(=O)R^a-C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)Z, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂;
- 15 cada caso de R^a es independientemente hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre;
- 20 cada caso de R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- 25 R^C es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
R^D es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
R^E es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
R^F es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
El Anillo A es fenilo sustituido o no sustituido; arilo policíclico sustituido o no sustituido; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; o heteroarilo policíclico sustituido o no sustituido;

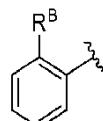
cada caso de R^G es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^b)R^a$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^b)N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^b)Z$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^b)_2$;

n es 0, 1, 2, 3 o 4, de acuerdo con lo permitido por la valencia;

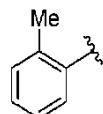
5 R^K es metilo no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, $-OR^a$, o $-N(R^c)_2$, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u 10 opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

La fórmula (II) incluye el sustituyente R^J . En ciertas realizaciones, R^J es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, con cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, R^J es un carbociclico C_{3-6} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^J es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^J es ciclobutílico sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^J es ciclopentílico. En ciertas realizaciones, R^J es ciclopentilo. En ciertas realizaciones, R^J es ciclohexílico sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^J es ciclohexilo.

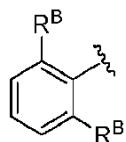
15 Como se define generalmente en la presente memoria, de acuerdo con se aplica a las fórmulas (I) y (II), el anillo B es un anillo de fenilo no sustituido (por ejemplo, cuando m es 0) o un anillo de fenilo sustituido con uno o más sustituyentes R^B (por ejemplo, cuando m es 1, 2, 3, 4 o 5). En ciertas realizaciones, al menos dos casos de R^B son diferentes. En ciertas realizaciones, todas las casos de R^B son iguales. En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2. En ciertas realizaciones, m es 3. En ciertas realizaciones, m es 4. En ciertas realizaciones, m es 5. En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



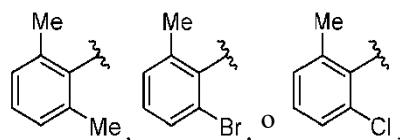
25 En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:

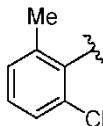


En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:

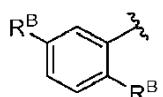


30

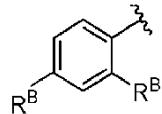
En ciertas realizaciones, el Anillo B no es de la fórmula:



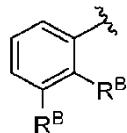
En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, el Anillo B es de la fórmula



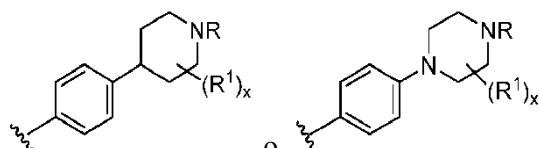
- 5 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es F. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es Cl. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es Br. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es I. En ciertas realizaciones, al menos un R^B es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es metilo.
- 10 10 En ciertas realizaciones, m es 2, y ambos casos de R^B son metilo. En ciertas realizaciones, m es 2, y un caso de R^B es halógeno, y el otro caso de R^B es metilo. En ciertas realizaciones, m es 2, y un caso de R^B es Cl, y el otro caso de R^B es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un alquenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un alquinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido).
- 15 15 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido que comprende cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un heterociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un arilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es bencilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es -OR^a (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂-C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)z, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂.
- 20 20 La Fórmula (II) incluye los sustituyentes R^c, R^d, R^e y R^f. Los sustituyentes R^c, R^d, R^e y R^f se describen en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.
- 25 25 La Fórmula (II) incluye el Anillo A y uno o más casos del sustituyente R^g. El Anillo A y el sustituyente R^g se describen en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.
- 30 30 Como se define generalmente en la presente memoria, la Fórmula (II) incluye el sustituyente R^k unido al Anillo A. El sustituyente R^k se describe en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.

La Fórmula (II) incluye los sustituyentes R^c, R^d, R^e y R^f. Los sustituyentes R^c, R^d, R^e y R^f se describen en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.

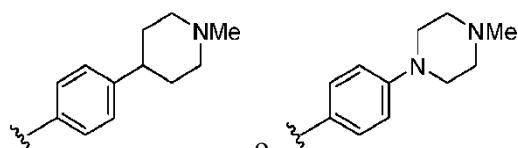
La Fórmula (II) incluye el Anillo A y uno o más casos del sustituyente R^g. El Anillo A y el sustituyente R^g se describen en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.

- 35 35 Como se define generalmente en la presente memoria, la Fórmula (II) incluye el sustituyente R^k unido al Anillo A. El sustituyente R^k se describe en la Descripción Detallada de la Fórmula (III) a continuación.

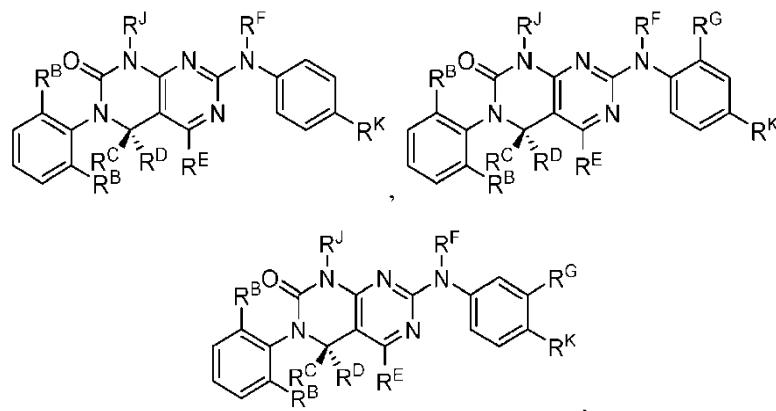
En ciertas realizaciones, el Anillo A con el sustituyente R^k es de la fórmula:



En ciertas realizaciones, el anillo A con el sustituyente R^k es de la fórmula

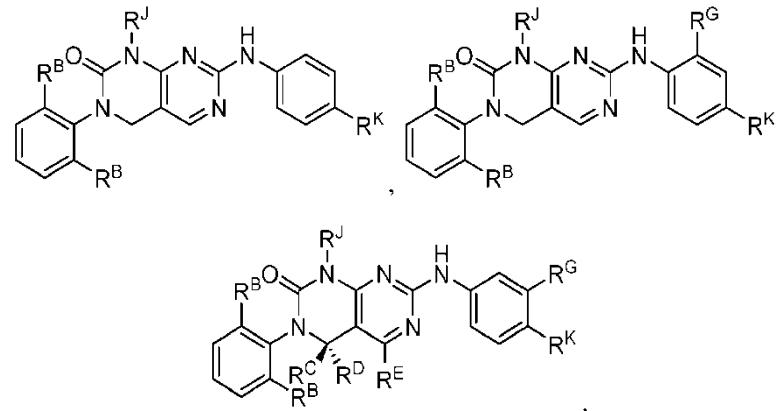


En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (II) es de la fórmula



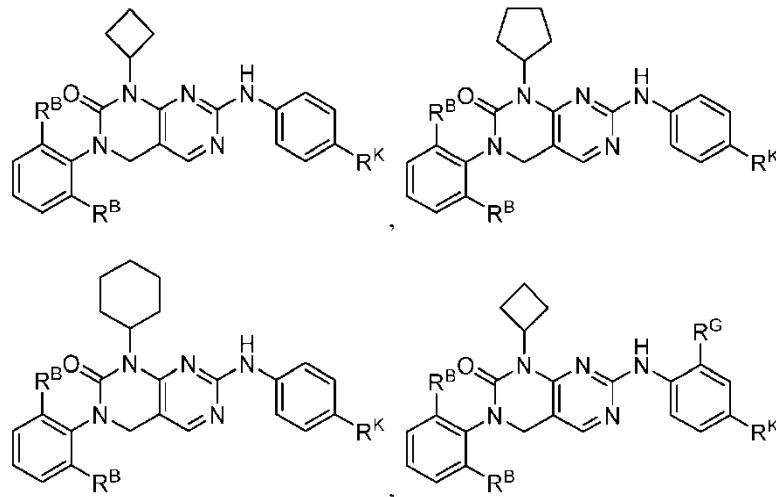
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

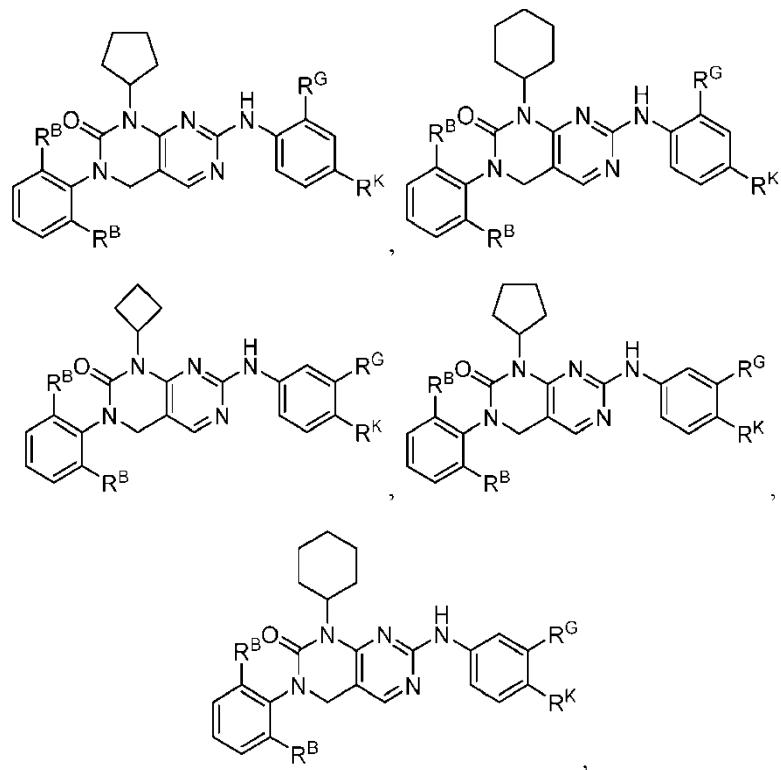
El compuesto de la Fórmula (II) puede ser de la fórmula



o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

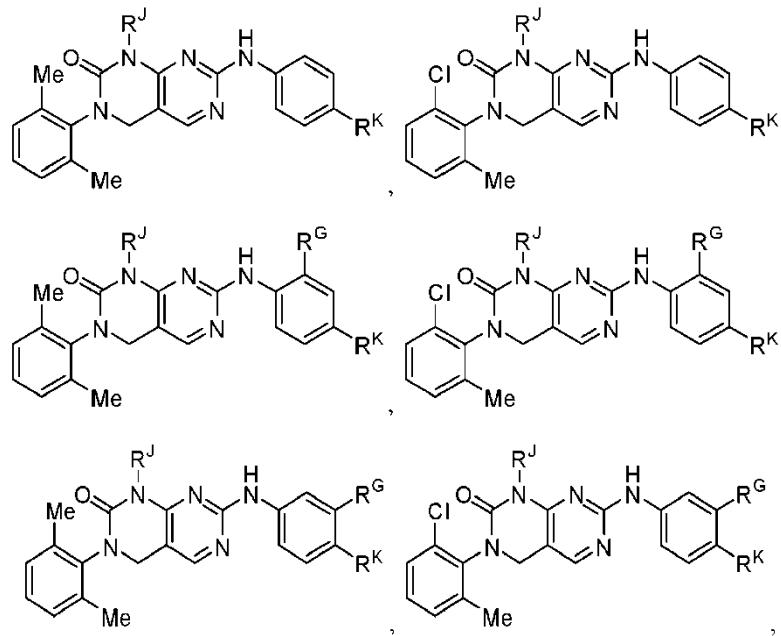
El compuesto de la Fórmula (II) puede ser de la fórmula





o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

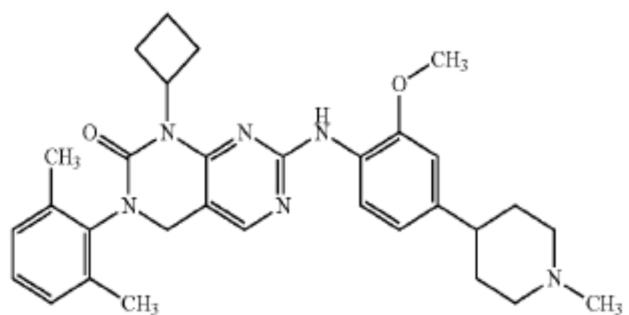
El compuesto de la Fórmula (II) puede ser de la fórmula



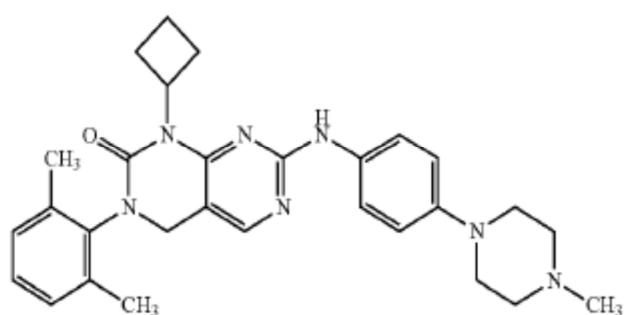
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El compuesto de la Fórmula (II) puede ser de la fórmula

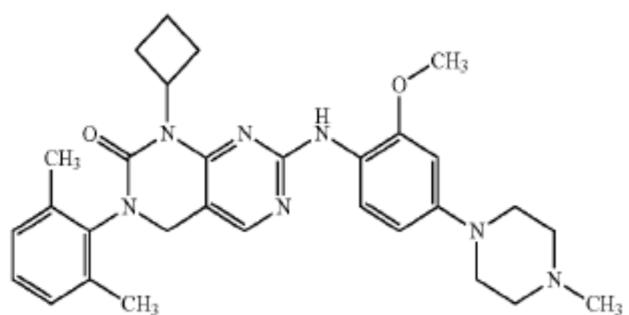
(YKL-06-050)



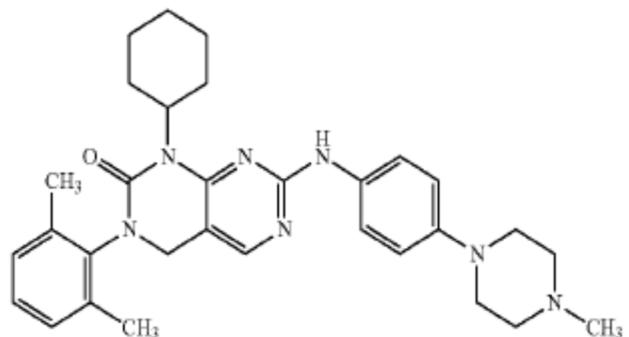
(YKL-06-060)



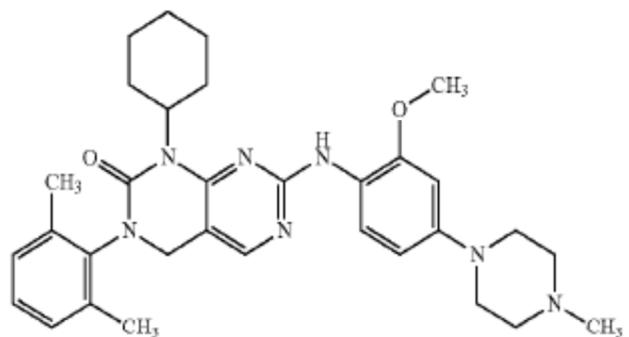
(YKL-06-061)



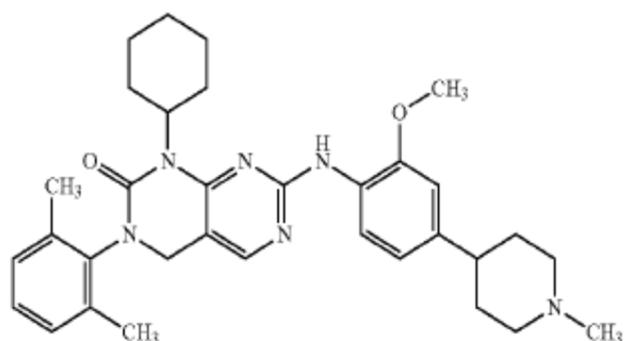
(YKL-06-062)



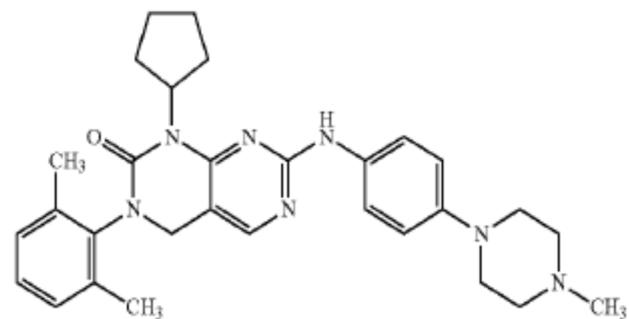
(YKL-06-063)



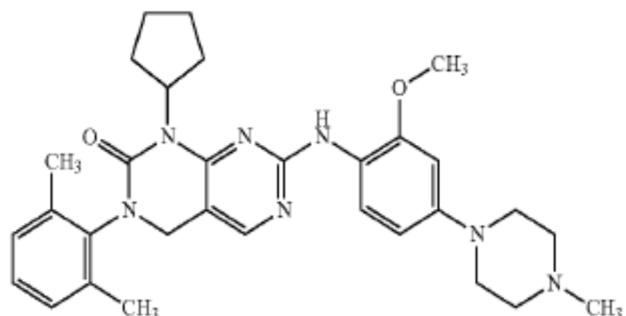
(YKL-06-064)



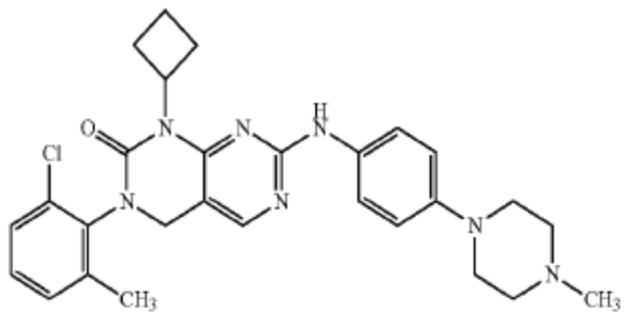
(YKL-06-075)



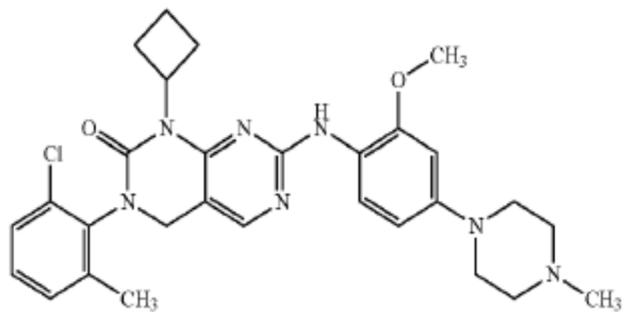
(YKL-06-076)



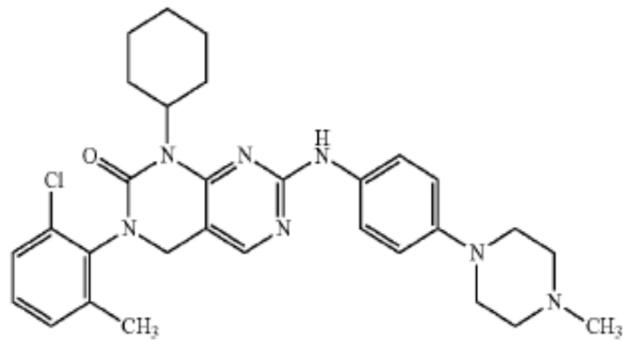
(YKL-06-088)



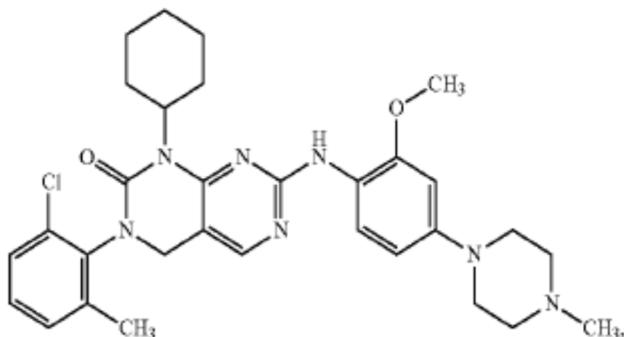
(YKL-06-089)



(YKL-06-090)



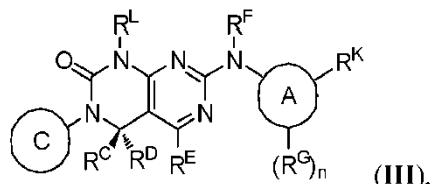
(YKL-06-091) i



o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Compuestos de la Fórmula (III) (no forman parte de la invención)

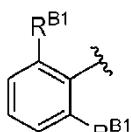
- 5 También se describe, pero no forma parte de la invención, el compuesto de la Fórmula (III):



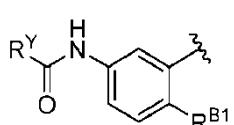
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que:

R^L es un alquilo sustituido o no sustituido;

El Anillo C es fenilo no sustituido o de la fórmula:



10 o



cada caso de R^{B1} es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no

15 sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^d)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^d)R^a, -C(=NR^d)OR^a, -C(=NR^d)N(R^d)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^d)₂, -NO₂, -NR^dC(=O)R^a, -NR^dC(=O)OR^a, -NR^dC(=O)N(R^d)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^d)₂;

20 cada caso de R^a es independientemente hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre;

25 cada caso de R^d es independientemente hidrógeno, -C(=O)R^a, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^d se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido;

R^C es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^D es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^E es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

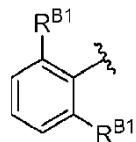
R^F es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

30 El Anillo A es fenilo sustituido o no sustituido; arilo policíclico sustituido o no sustituido; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; o heteroarilo policíclico sustituido o no sustituido;

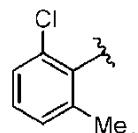
cada caso de R^G es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -

$C(=NR^b)^{Ra}$, $-C(=NR^b)OR^a$, $-C(=NR^a)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-NO_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^b)_2$; cada caso de R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 5 n es 0, 1, 2, 3 o 4, de acuerdo con lo permitido por la valencia;
 R^K es metilo no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, $-OR^a$, o
 10 $-N(R^c)_2$, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido; y
 R^Y es fenilo sustituido.

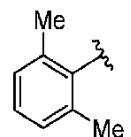
La fórmula (III) incluye el Anillo C. En ciertas realizaciones, el Anillo C es fenilo no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo C es de la fórmula



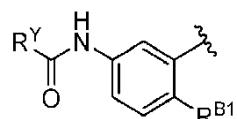
15 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es halógeno. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es halógeno. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es F. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es Cl. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es Br. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es I (yodo). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas 20 realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es metilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es $-N(R^d)_2$, en el que cada caso de R^d es hidrógeno o $-C(=O)R^a$. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es $-NH(C(=O)R^a)$. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es $-OR^a$ (por ejemplo, $-OH$ u $-OMe$). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^{B1} es $-SR^a$, $-CN$, $-SCN$, $-C(=NR^d)R^a$, $-C(=NR^d)OR^a$, $-C(=NR^d)N(R^d)_2$, $-C(=O)R^a-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^d)_2$, $-NO_2$, $-NR^dC(=O)R^a$, $-NR^dC(=O)OR^a$, $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, u $-OC(=O)N(R^d)_2$. En ciertas 25 realizaciones, el Anillo C es de la fórmula:



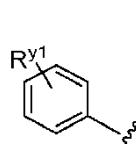
En ciertas realizaciones, el Anillo C es de la fórmula:



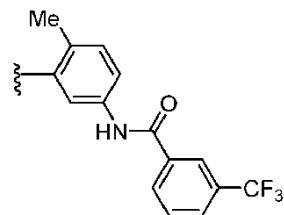
En ciertas realizaciones, el Anillo C es de la fórmula:



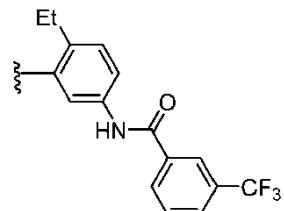
30 En ciertas realizaciones, R^Y es fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^Y es fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^Y es de la fórmula:



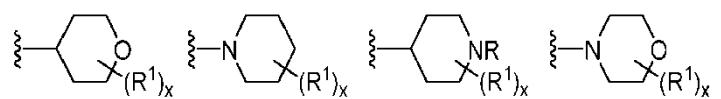
35 en la que R^{Y1} es halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^{Y1} es halógeno (por ejemplo, Br, Cl, F). En ciertas realizaciones, R^{Y1} es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, sustituido o no sustituido, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, R^{Y1} es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^{Y1} es metilo sustituido. En ciertas realizaciones, R^{Y1} es metilo. En ciertas realizaciones, R^{Y1} es $-CF_3$. En ciertas realizaciones, el Anillo C es de la fórmula:



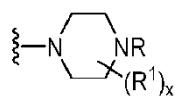
En ciertas realizaciones, el Anillo C es de la fórmula



- 5 La Fórmula (III) incluye el sustituyente R^L. En ciertas realizaciones, R^L es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, R^L es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^L es etilo. En ciertas realizaciones, R^L es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^L es propilo. En ciertas realizaciones, R^L es isopropilo. En ciertas realizaciones, R^L es butilo sustituido o no sustituido.
- 10 Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (II) y (III) incluyen el sustituyente R^K unido al Anillo A. En ciertas realizaciones, R^K es metilo no sustituido. En ciertas realizaciones, R^K es un heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. En ciertas realizaciones, R^K es tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^K es piperidinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^K es morfolinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^K es piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^K es de la fórmula:
- 15

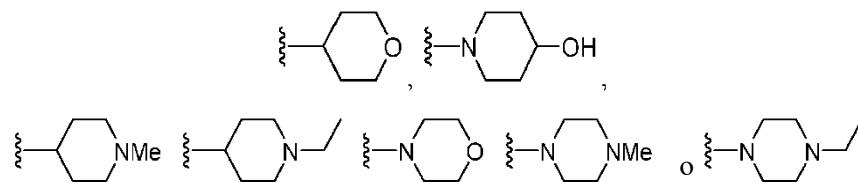


o



- 20 en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido u -OR^{X1}, en el que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o grupo protector de nitrógeno; R^{X1} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; y x es 0, 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, R^K es de la fórmula



- 25 En ciertas realizaciones, R^K es -OR^a (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, R^K es -N(R^c)₂. En ciertas realizaciones, dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, R^K es -NMe₂. En ciertas realizaciones, R^K es -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -
- 30

$C(=O)OR^a$ - $C(=O)N(R^b)z$, - NO_2 , - $NR^bC(=O)R^a$, - $NR^bC(=O)OR^a$, - $NR^bC(=O)N(R^b)_2$, - $OC(=O)R^a$, - $OC(=O)OR^a$, u - $OC(=O)N(R^b)_2$.

Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen el sustituyente R^C . En ciertas realizaciones, R^C es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^C es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, R^C es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, R^C es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^C es metilo. En ciertas realizaciones, R^C es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^C es etilo. En ciertas realizaciones, R^C es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^C es isopropilo no sustituido.

Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen el sustituyente R^D . En ciertas realizaciones, R^D es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^D es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, R^D es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, R^D es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^D es metilo. En ciertas realizaciones, R^D es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^D es etilo. En ciertas realizaciones, R^D es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^D es isopropilo.

Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen el sustituyente R^E . En ciertas realizaciones, R^E es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^E es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, R^E es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, R^E es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^E es metilo. En ciertas realizaciones, R^E es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^E es etilo. En ciertas realizaciones, R^E es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^E es isopropilo.

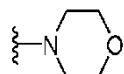
Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen el sustituyente R^F . En ciertas realizaciones, R^F es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^F es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En ciertas realizaciones, R^F es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^F es metilo. En ciertas realizaciones, R^F es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^F es etilo. En ciertas realizaciones, R^F es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^F es isopropilo. En ciertas realizaciones, R^F es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, bencilo (Bn), carbonato de t-butilo (BOC o Boc), carbamato de bencilo (Cbz), carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o p-toluenosulfonamida (Ts)).

En ciertas realizaciones, R^C , R^D , R^E y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^C , R^D , R^E , y R^F es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^C es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; y R^D , R^E y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^C es metilo no sustituido; y R^D , R^E y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^C es isopropilo no sustituido; y R^D , R^E y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^D es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; y R^C , R^E y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^E es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; y R^C , R^D y R^F son cada uno hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^F es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; y R^C , R^D y R^E son cada uno hidrógeno.

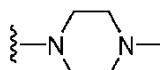
Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen el Anillo A. En ciertas realizaciones, el Anillo A es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A no es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A no es fenilo sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A es fenilo no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A es fenilo, e incluye uno o más sustituyentes R^G . En ciertas realizaciones, el Anillo A incluye un sustituyente R^G . En ciertas realizaciones, el Anillo A incluye dos sustituyentes R^G . En ciertas realizaciones, el Anillo A es un pirazol sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A es pirazol. En ciertas realizaciones, el Anillo A es piridinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, el Anillo A es piridinilo.

Como se define generalmente en la presente memoria, las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen uno o más casos de sustituyente R^G . En ciertas realizaciones, n es 0. En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, n es 3. En ciertas realizaciones, n es 4. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es F. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es Cl. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es Br. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es I. En ciertas realizaciones, al menos un R^G es alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es un alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es metilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es metilo no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es metilo sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -CF₃. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es etilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es etilo sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es etilo no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es propilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es un alquenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es un alquinilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es un carbociclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un carbociclico

monocíclico de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, que comprende cero, uno o dos dobles enlaces en el sistema de anillos carbocíclicos). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es un heterociclo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en el que uno o dos átomos del anillo heterocíclico son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es morfolinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es de la fórmula:

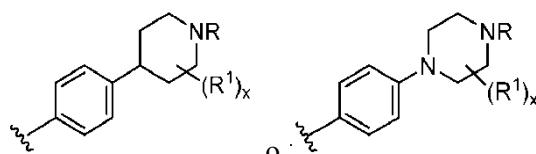


En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es piperazinilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es de la fórmula:

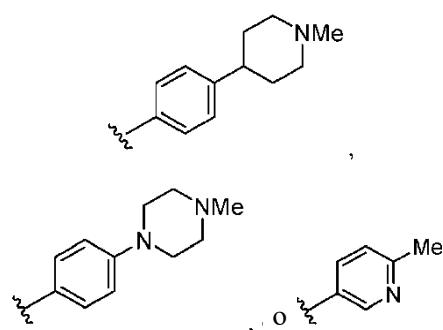


- 10 En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido o no sustituido de 6 a 10 miembros). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es bencilo. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^B es un heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre; o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos del sistema de anillos heteroarilo son independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -OR^a, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, -OH u -OMe). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -OMe. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -OEt. En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -O(Pr). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -O(iPr). En ciertas realizaciones, al menos un caso de R^G es -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂.
- 15
- 20

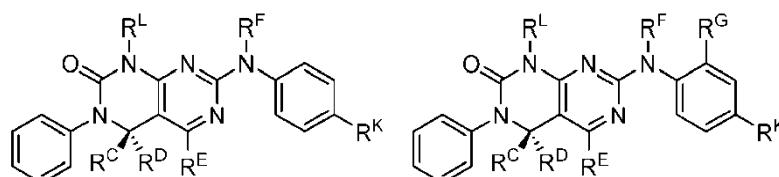
En ciertos aspectos que no forman parte de la invención, el Anillo A con el sustituyente R^K es de la fórmula

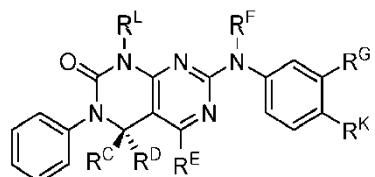


- 25 En ciertas realizaciones, el Anillo A con el sustituyente R^K es de la fórmula



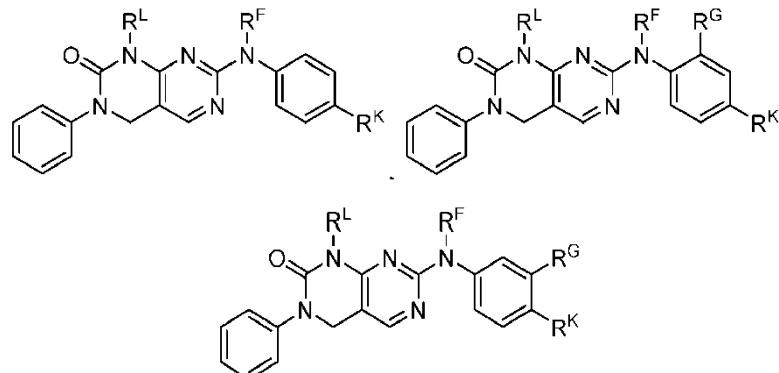
En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (III) es de la fórmula





o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

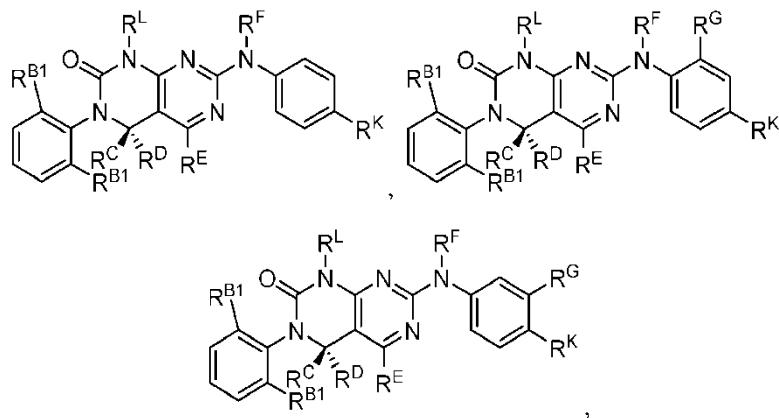
El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula



5

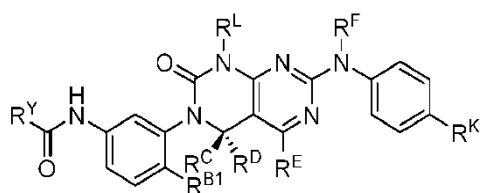
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula



10

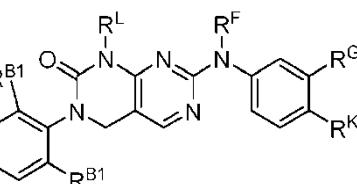
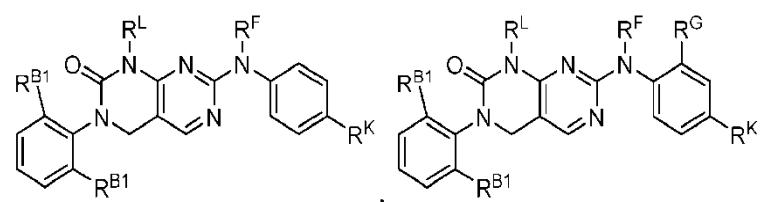
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo. El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula:



15

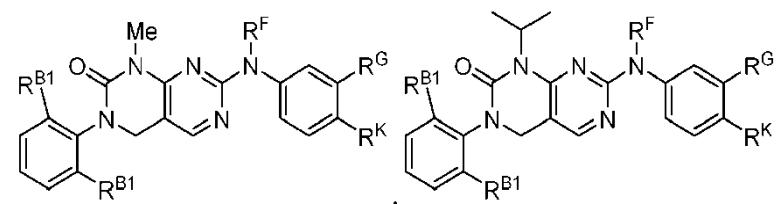
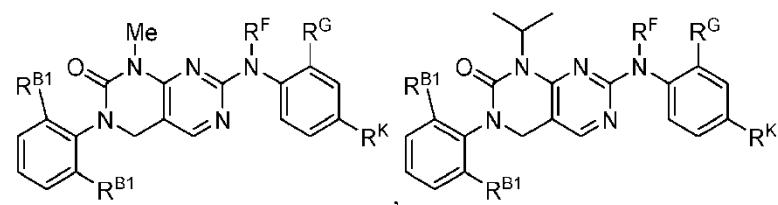
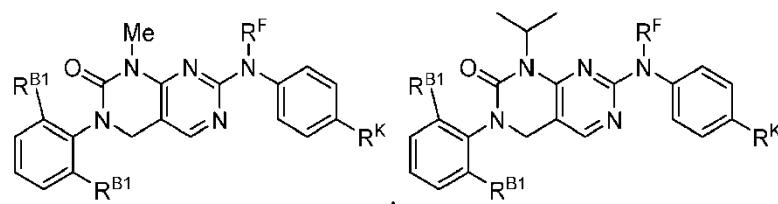
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula



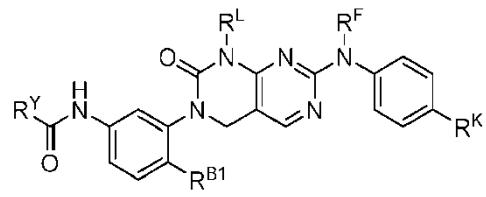
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

- 5 El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula



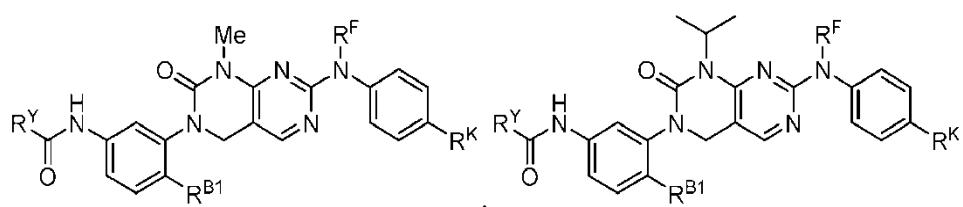
- 10 o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula:



o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

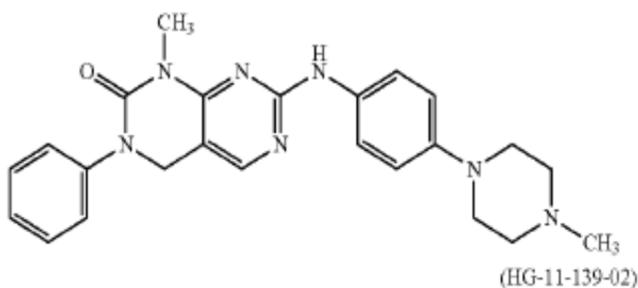
- 15 El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula:



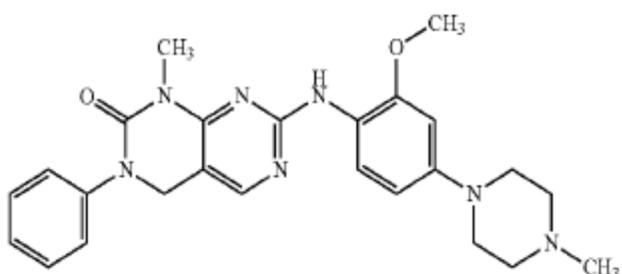
o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

El compuesto de la Fórmula (III) puede ser de la fórmula

(HG-11-137-01)

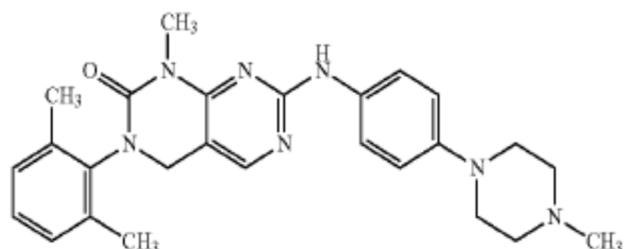


(HG-11-139-02)

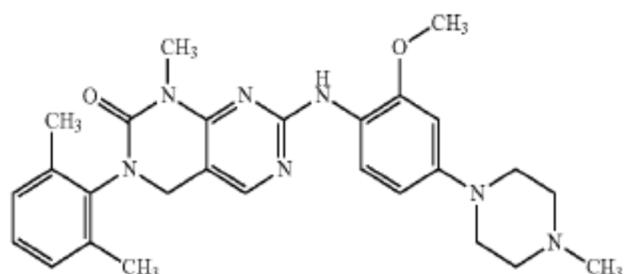


5

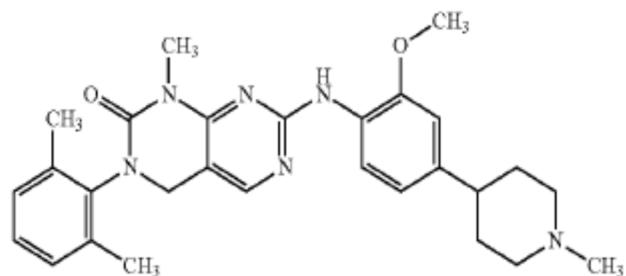
(YKL-06-029))



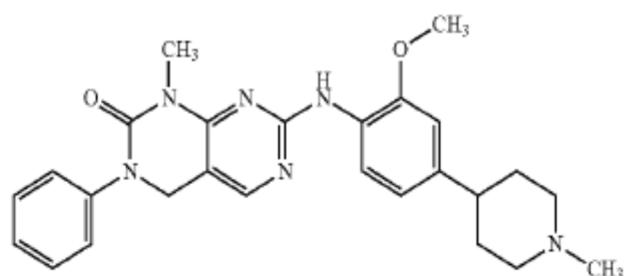
(YKL-06-030))



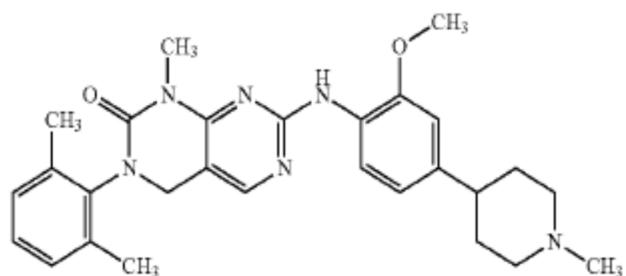
(YKL-06-031)



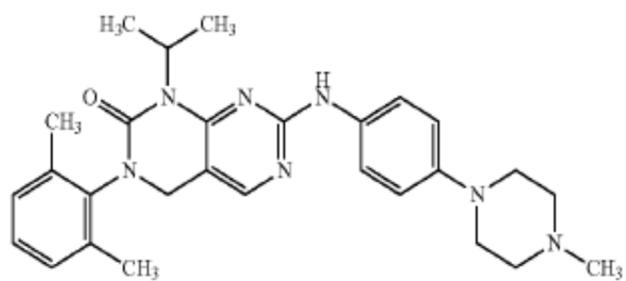
(YKL-06-033)



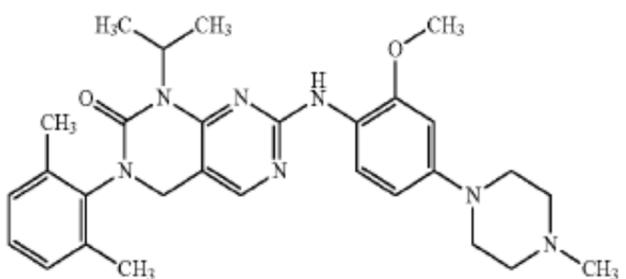
(YKL-06-046)



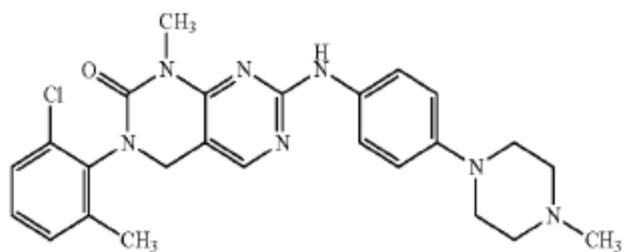
(YKL-06-058)



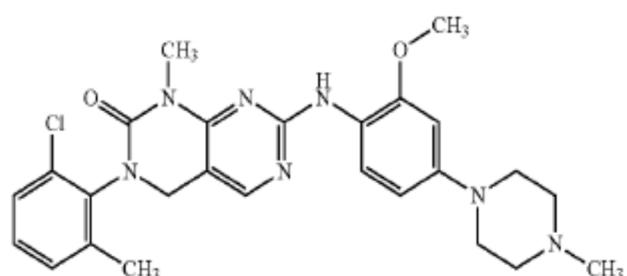
(YKL-06-059)



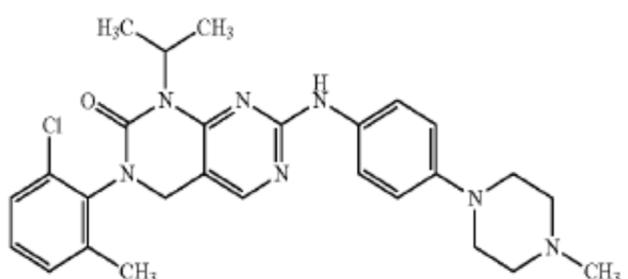
(YKL-06-084)



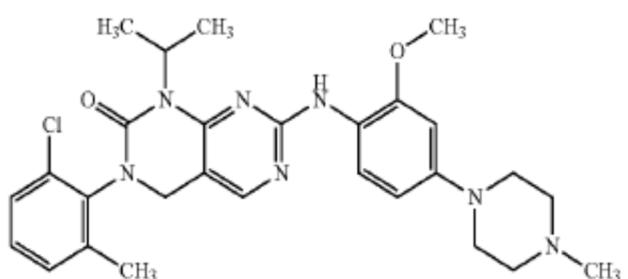
(YKL-06-085)



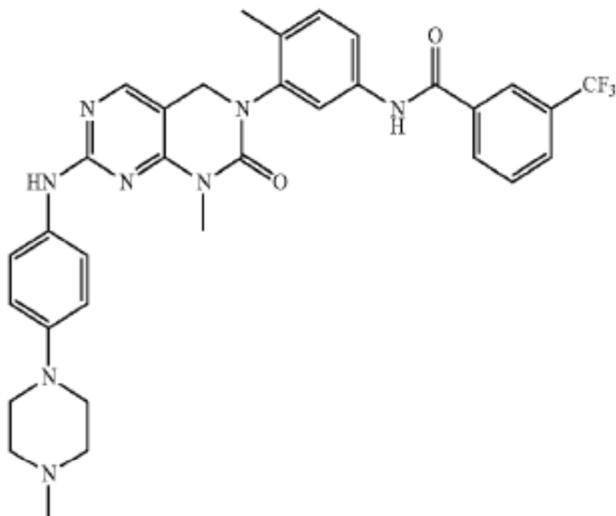
(YKL-06-086)



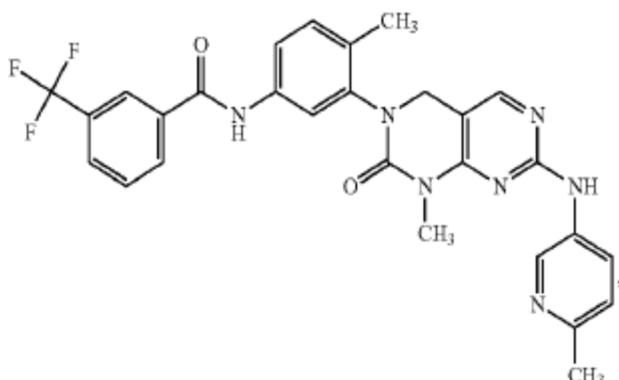
(YKL-06-087)



(HG-11-23-01)



(HG-4-34-01)



o una sal, un solvato, un hidrato, un polimorfo, un cocrystal, un tautómero, un estereoisómero, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria es un compuesto de la Fórmula (I), (o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo).

Ciertos compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria se unen y/o inhiben las proteínas quinasas. En ciertas realizaciones, la proteína quinasa es una SIK. En ciertas realizaciones, la proteína quinasa es SIK1. En ciertas realizaciones, la proteína quinasa es SIK2. En ciertas realizaciones, la proteína quinasa es SIK3. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se unen de forma no covalente a la proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se unen de forma reversible a la proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se unen de forma no reversible a la proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I)_ descritos en la presente memoria modulan la actividad de la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria inhiben la actividad de la proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)).

La afinidad de unión de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria a una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) se puede medir por el valor de la constante de disociación (K_d) de un aducto del compuesto y la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, calorimetría de valoración isotérmica (ITC)). En ciertas realizaciones, el aducto comprende el compuesto y la proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)), que se unen (por ejemplo, de forma no covalente) entre sí. En ciertas realizaciones, el valor K_d del aducto no es más de aproximadamente 100 μM , no más de aproximadamente 10 μM , no más de aproximadamente 1 μM , no más de aproximadamente 100 nM, no más de aproximadamente 10 nM, o no más de aproximadamente 1 nM.

En ciertas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) es inhibida por un compuesto descrito en la presente memoria. La inhibición de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) por un compuesto descrito en la presente memoria se puede medir por el valor de la media concentración máxima inhibitoria (Cl_{50}) del compuesto cuando el compuesto de la Fórmula (I)_, o una composición farmacéutica del mismo, se pone en contacto, directa o indirectamente, con la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)). Los valores de Cl_{50} se pueden obtener por medio de procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, por medio de un ensayo de unión por competencia). En ciertas realizaciones, el valor Cl_{50} de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria no es más de aproximadamente 1 mM, no más de aproximadamente 100 μ M, no más de aproximadamente 10 μ M, no más de aproximadamente 1 μ M, no más de aproximadamente 100 nM, no más de aproximadamente 10 nM, o no más de aproximadamente 1 nM.

Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria pueden modular selectivamente la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben selectivamente la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos aumentan selectivamente la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, los compuestos inhiben la actividad de dos o más proteínas quinasas (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en la misma medida. En ciertas realizaciones, los compuestos aumentan la actividad de dos o más proteínas quinasas (por ejemplo, quinasas de SIK, (por ejemplo, quinasas de SIK1, SIK2 o SIK3)) en la misma medida.

La selectividad de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria para inhibir la actividad de una primera proteína quinasa (por ejemplo, SIK) sobre una segunda proteína quinasa se puede medir por el cociente del valor IC_{50} del compuesto para inhibir la actividad de la segunda proteína quinasa (por ejemplo, SIK) sobre el valor IC_{50} del compuesto para inhibir la actividad de la primera proteína quinasa (por ejemplo, SIK). La selectividad de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria en la modulación de la actividad de una primera proteína quinasa (por ejemplo, SIK) sobre una segunda proteína quinasa también se puede medir por el cociente del valor K_d de un aducto del compuesto y la segunda proteína quinasa sobre el valor K_d de un aducto del compuesto y la primera proteína quinasa (por ejemplo, SIK). En ciertas realizaciones, la selectividad es al menos 1 vez, al menos 3 veces, al menos 10 veces, al menos 30 veces, al menos 100 veces, al menos 300 veces, al menos 1.000 veces, al menos 3.000 veces, al menos 10.000 veces, al menos 30.000 veces o al menos 100.000 veces.

Se espera que los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria puedan ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la actividad aberrante (por ejemplo, el aumento de la actividad) de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). Es conocido en la técnica que las proteínas quinasas están implicadas en una amplia gama de enfermedades, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades genéticas, enfermedades hematológicas, enfermedades neurológicas, afecciones dolorosas, trastornos psiquiátricos y trastornos metabólicos. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente memoria sean útiles para tratar y/o prevenir enfermedades proliferativas, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades genéticas, enfermedades hematológicas, enfermedades neurológicas, afecciones dolorosas, trastornos psiquiátricos y trastornos metabólicos.

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y opcionalmente un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria se proporciona en una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar un trastorno musculoesquelético en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir un trastorno musculoesquelético en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad hematológica en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir una enfermedad hematológica en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad neurológica en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir una enfermedad neurológica en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar a un sujeto con una afección dolorosa que lo necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir una afección dolorosa en un sujeto que la necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir un trastorno psiquiátrico en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir un trastorno psiquiátrico en un sujeto que lo necesita.

- efectiva para tratar un trastorno metabólico en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para prevenir un trastorno metabólico en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad (por ejemplo, actividad aberrante, actividad aumentada) de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula.
- En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra un compuesto o composición descrito en la presente memoria es un animal. El animal puede ser de cualquier sexo y estar en cualquier fase de desarrollo. En ciertas realizaciones, el sujeto descrito en la presente memoria es un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero no humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal domesticado, tal como un perro, un gato, una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía, tal como un perro o un gato. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de ganado, tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de zoológico. En otra realización, el sujeto es un animal de investigación tal como un roedor (por ejemplo, un ratón, una rata), un perro, un cerdo o un primate no humano. En ciertas realizaciones, el animal es un animal modificado genéticamente. En ciertas realizaciones, el animal es un animal transgénico (por ejemplo, ratones transgénicos y cerdos transgénicos). En ciertas realizaciones, el sujeto es un pez o un reptil.
- En ciertas realizaciones, la célula que se pone en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o con la composición descrita en la presente memoria está presente *in vitro*. En ciertas realizaciones, la célula que se pone en contacto con un compuesto o composición descrita en la presente memoria está presente *in vivo*.
- Una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente memoria puede variar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg en una o más administraciones de dosis durante uno o varios días (dependiendo del modo de administración), en la que mg/kg es mg de compuesto por kg de peso del sujeto. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva por dosis varía de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y de aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg.
- En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95%, o al menos un 98%. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en no más del 10%, no más del 20%, no más del 30%, no más del 40%, no más del 50%, no más del 60%, no más del 70%, no más del 80%, no más del 90%, no más del 95%, o no más del 98%. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.
- Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser preparadas por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacología. En general, dichos procedimientos de preparación incluyen la asociación del compuesto descrito en la presente memoria (es decir, el "ingrediente activo") con un portador o excipiente, y/o uno o más ingredientes accesorios, y posteriormente, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada.
- Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o comercializar a granel, como una dosis unitaria y/o como una pluralidad de dosis unitarias. Una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación, tal como la mitad o un tercio de dicha dosificación.
- Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente aceptable para uso farmacéutico, y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica descrita en la presente memoria variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño, y/o la afección del sujeto tratado y, además, dependiendo de la vía por la que se va a administrar la composición. La composición puede comprender entre el 0,1% y el 100% (p/p) de ingrediente activo.
- Los excipientes aceptables para uso farmacéutico utilizados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegradores, agentes aglutinantes, conservantes, agentes amortiguadores, agentes lubricantes y/o aceites. También pueden estar presentes en la composición excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumes.
- Los diluyentes ejemplares incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, fosfato de hidrógeno de calcio, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de los mismos.
- Los agentes granulantes y/o dispersantes ejemplares incluyen el almidón de patata, el almidón de maíz, el almidón de

- 5 tapioca, el glicolato de almidón de sodio, las arcillas, el ácido algínico, la goma guar, la pulpa de cítricos, el agar, la bentonita, la celulosa y los productos de madera, la esponja natural, las resinas de intercambio catiónico, el carbonato de calcio, los silicatos, el carbonato de sodio, la poli(vinilpirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón de sodio (glicolato de sodio de almidón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (crosacetamida), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa cálcica, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y mezclas de los mismos.
- 10 Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes ejemplares incluyen emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, chondrus, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de aluminio y magnesio)), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol olefílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulosicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de sorbitán polioxilado (Tween® 20), sorbitán polioxilado (Tween® 60), monooleato de sorbitán polioxilado (Tween® 80), monopalmitato de sorbitán (Span® 40), monoestearato de sorbitán (Span® 60), tristearato de sorbitán (Span® 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span® 80), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno (Myrij® 45), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polioxilado, estearato de polioximetileno y Solutol®), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor®), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, polioxietileno lauril éter (Brij® 30)), poli(vinilpirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic® F-68, poloxámero P-188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, y/o mezclas de los mismos.
- 15 Entre los agentes aglutinantes ejemplares se encuentran el almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), la gelatina, los azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum®), y arabogalactán de aerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, y/o mezclas de los mismos.
- 20 Los conservantes ejemplares incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes antiprotozoarios, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.
- 25 Los antioxidantes ejemplares incluyen el alfa tocoferol, el ácido ascóbico, el palmitato de acorbilo, el butilhidroxianisol, el butilhidroxitolueno, el monotioglicerol, el metabisulfito de potasio, el ácido propiónico, el galato de propilo, el ascorbato de sodio, el bisulfito de sodio, el metabisulfito de sodio y el sulfito de sodio.
- 30 Los agentes quelantes ejemplares incluyen el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, edetato de sodio, edetato disódico, edetato trisódico, edetato disódico de calcio y edetato dipotásico), ácido cítrico y sales e hidratos de los mismos (por ejemplo, ácido cítrico monohidratado), ácido fumárico y sales e hidratos de los mismos, ácido málico y sales e hidratos de los mismos, ácido fosfórico y sales e hidratos de los mismos, y ácido tartárico y sales e hidratos de los mismos. Algunos ejemplos de conservantes antimicrobianos son el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, el alcohol bencílico, el bronopol, la cetrimida, el cloruro de cetilpiridinio, la clorhexidina, el clorobutanol, el clorocresol, el cloroxilenol, el cresol, el alcohol etílico, la glicerina, la hexetidina, la imidurea, el fenol, el fenoxietanol, el alcohol feniletílico, el nitrato fenilmercúrico, el propilenglicol y el timerosal.
- 35 Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen el butil parabeno, el metil parabeno, el etil parabeno, el propil parabeno, el ácido benzoico, el ácido hidroxibenzoico, el benzoato de potasio, el sorbato de potasio, el benzoato de sodio, el propionato de sodio y el ácido sórbico.
- 40 Los conservantes alcohólicos ejemplares incluyen el etanol, el polietilenglicol, el fenol, los compuestos fenólicos, el bisfenol, el clorobutanol, el hidroxibenzoato y el alcohol feniletílico.
- 45 Los conservantes ácidos ejemplares incluyen la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E, el betacaroteno, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido deshidroacético, el ácido ascóbico, el ácido sórbico y el ácido fítico.
- 50 Otros conservantes son el tocoferol, el acetato de tocoferol, el mesilato de deteroxima, la cetrimida, el butilhidroxianisol (BHA), el butilhidroxitolueno (BHT), la etilendiamina, el lauril sulfato de sodio (SLS), el lauril éter sulfato de sodio (SLES), el bisulfito de sodio, el metabisulfito de sodio, el sulfito de potasio, el metabisulfito de potasio, Glydant® Plus, Phenonip®, metilparabeno, Germall® 115, Germaben® II, Neolone®, Kathon® y Euxyl®.
- 55 Los agentes amortiguadores ejemplares incluyen soluciones amortiguadoras de citrato, soluciones amortiguadoras de

acetato, soluciones amortiguadoras de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, glucepato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y mezclas de los mismos.

Los agentes lubricantes ejemplares incluyen el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el ácido esteárico, la sílice, el talco, la malta, el behanato de glicerilo, los aceites vegetales hidrogenados, el polietilenglicol, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, la leucina, el lauril sulfato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.

Entre los aceites naturales ejemplares se encuentran los de almendra, hueso de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semilla de corriente negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uva, nuez de avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandín, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de espuma de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, naranjo, palma, almendra de palma, almendra de melocotón, cacahuete, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, sándalo, sasquana, salado, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y aceites de germen de trigo. Los aceites sintéticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables para uso farmacéutico. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquida pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicos y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones para la administración parenteral, los conjugados descritos en la presente memoria se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor®, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbitatos, ciclodextrinas, polímeros y mezclas de los mismos.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocido mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los padres, por ejemplo, tales como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, el U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluidos los monoglicéridos o los diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o por medio de la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de dosificación administrada por vía parenteral se puede lograr por medio de la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son típicamente supositorios que se pueden preparar por medio de la mezcla de los conjugados descritos en la presente memoria con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como la manteca de cacao, el polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el principio activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y

gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, aceptable para uso farmacéutico, tales como el citrato de sodio o el fosfato dicálcico y/o (a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, (c) humectantes tales como glicerol, (d) agentes desintegradores tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de la solución tales como la parafina, (f) aceleradores de la absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, el alcohol cetílico y el monoestearato de glicerol, (h) absorbentes tales como el caolín y la arcilla bentonita, e (i) lubricantes tales como el talco, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, los polietilenglicoles sólidos, el lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede incluir un agente amortiguador.

Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la farmacología. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones encapsulantes que se pueden utilizar se encuentran las sustancias poliméricas y las ceras. Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura mediante el uso de excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

El ingrediente activo puede estar en una forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden incluir, como es habitual, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la elaboración de comprimidos y otros auxiliares para la elaboración de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación pueden incluir agentes amortiguadores. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de agentes encapsulantes que pueden utilizarse pueden utilizar se encuentran las sustancias poliméricas y las ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un compuesto descrito en la presente memoria pueden incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes y/o parches. Generalmente, el ingrediente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador o excipiente aceptable para uso farmacéutico y/o con cualquier conservante y/o tampón que se necesite. Además, la presente divulgación contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un ingrediente activo al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, por medio de la disolución y/o dispensación del principio activo en el medio adecuado. Alternativa o adicionalmente, la tasa puede ser controlada ya sea por medio del suministro de una membrana de control de tasa y/o la dispersión del ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel.

Los dispositivos adecuados para la administración de las composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en la presente memoria incluyen dispositivos de aguja corta. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar por medio de dispositivos que limitan la longitud de penetración efectiva de una aguja en la piel. Alternativa o adicionalmente, se pueden utilizar jeringas convencionales en el clásico procedimiento mantoux de administración intradérmica. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que suministran formulaciones líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis. Son adecuados los dispositivos de suministro de polvo/partículas balísticos que utilizan gas comprimido para acelerar el compuesto en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semiliquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o agua en aceite tales como cremas, ungüentos y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden, por ejemplo, comprender desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para la administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria.

Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación adecuada para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Tal formulación puede

comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 nanómetros, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Dichas composiciones se presentan convenientemente en forma de polvos secos para su administración por medio de un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propelador para dispersar el polvo y/o por medio de un recipiente dispensador de disolvente/polvo autopropulsado, tal como un dispositivo que comprende el principio activo disuelto y/o suspendido en un propelador de bajo punto de ebullición en un recipiente sellado. Dichos polvos comprenden partículas en las que al menos el 98% de las partículas en peso tienen un diámetro superior a 0,5 nanómetros y al menos el 95% de las partículas en número tienen un diámetro inferior a 7 nanómetros. Alternativamente, al menos el 95% de las partículas en peso tienen un diámetro superior a 1 nanómetro y al menos el 90% de las partículas en número tienen un diámetro inferior a 6 nanómetros. Las composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente sólido en polvo fino, tal como el azúcar, y se suministran convenientemente en forma de dosis unitaria.

Los propulsores de baja ebullición generalmente incluyen propulsores líquidos que tienen un punto de ebullición inferior a 65 °F a presión atmosférica. Generalmente el propelador puede constituir del 50 al 99,9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir del 0,1 al 20% (p/p) de la composición. El propelador puede comprender además ingredientes adicionales tales como un tensioactivo líquido no iónico y/o sólido aniónico y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden el principio activo).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria formuladas para la administración pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotas de una solución y/o suspensión. Dichas formulaciones se pueden preparar, envasar y/o comercializar como soluciones acuosas y/o alcohólicas diluidas y/o suspensiones, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y se pueden administrar convenientemente mediante el uso de cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, un agente aromatizante tales como la sacarina de sodio, un aceite volátil, un agente amortiguador, un agente tensioactivo y/o un conservante tales como el metilhidroxibenzoato. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración pueden tener un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas en la presente memoria como útiles para la administración pulmonar son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Otra formulación adecuada para la administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula media de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros. Dicha formulación se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente con el polvo que se mantiene cerca de las fosas.

Las formulaciones para la administración nasal pueden, por ejemplo, comprender desde aproximadamente un 0,1% (p/p) hasta un 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden comprender uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria. Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación para la administración bucal. Dichas formulaciones se pueden, por ejemplo, presentar en forma de comprimidos y/o pastillas elaboradas con procedimientos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, del 0,1 al 20% (p/p) de ingrediente activo, el resto comprende una composición soluble y/o degradable por vía oral y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria. Alternativamente, las formulaciones para la administración bucal pueden comprender un polvo y/o una solución y/o suspensión aerosolizada y/o atomizada que comprenda el ingrediente activo. Dichas formulaciones en polvo, en aerosol y/o aerosolizadas, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño medio de partícula y/o gota en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria.

Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación para administración oftálmica. Dichas formulaciones se pueden presentar, por ejemplo, en forma de gotas para los ojos, que incluyen, por ejemplo, una solución y/o suspensión del ingrediente activo al 0,1 a 1,0% (p/p) en un portador o excipiente líquido acuoso o aceitoso. Dichas gotas pueden comprender además agentes amortiguadores, sales y/o uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria. Otras formulaciones de administración oftálmica que son útiles incluyen las que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Las gotas para los oídos y/o las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta divulgación.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dirigen principalmente a las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a los seres humanos, los expertos entenderán que dichas composiciones son generalmente adecuadas para la administración a los animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a los seres humanos a fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para su administración a diversos animales es muy conocida, y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y/o llevar a cabo dicha modificación con la experimentación ordinaria.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se formulan típicamente en forma de unidades de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el uso

diario total de las composiciones descritas en la presente memoria será decidido por un médico dentro del ámbito del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, 5 la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares muy conocidos en las artes médicas.

Los compuestos y las composiciones proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por cualquier vía, 10 incluida la enteral (por ejemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, interdérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos, cremas, y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, sublingual por instilación intratraqueal, instilación bronquial y/o inhalación; y/o como spray oral, spray nasal y/o aerosol. Las rutas específicamente contempladas son la administración oral, la administración intravenosa (por ejemplo, la inyección intravenosa sistémica), la administración regional a través del suministro de sangre y/o linfa, y/o la administración directa a un sitio afectado. En general, la vía 15 de administración más adecuada dependerá de diversos factores, como la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal), y/o el estado del sujeto (por ejemplo, si es capaz de tolerar la administración oral). En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica descritos en la presente memoria son adecuados para la administración tópica en el ojo de un sujeto.

La cantidad exacta de un compuesto requerida para lograr una cantidad efectiva variará de un sujeto a otro, 20 dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del compuesto particular y el modo de administración. Una cantidad efectiva se puede incluir en una dosis única (por ejemplo, una dosis oral única) o en múltiples dosis (por ejemplo, múltiples dosis orales). En ciertas realizaciones, cuando se administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a un tejido o célula, dos dosis cualesquiera de las dosis múltiples incluyen cantidades diferentes o sustancialmente iguales de un 25 compuesto descrito en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cuando se administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a un tejido o célula, la frecuencia de administración de las dosis múltiples al sujeto o de aplicación de las dosis múltiples al tejido o célula es de tres dosis al día, dos dosis al día, una dosis al día, una dosis cada dos días, una dosis cada tres días, una dosis cada semana, una dosis cada dos semanas, una dosis cada tres semanas o una dosis cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración de las dosis múltiples al 30 sujeto o de aplicación de las dosis múltiples al tejido o a la célula es de una dosis al día. En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración de las dosis múltiples al sujeto o de aplicación de las dosis múltiples al tejido o a la célula es de dos dosis por día. En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración de las dosis múltiples al sujeto o de aplicación de las dosis múltiples al tejido o a la célula es de tres dosis por día. En ciertas realizaciones, cuando se 35 administran dosis múltiples a un sujeto o se aplican a un tejido o célula, la duración entre la primera dosis y la última de las dosis múltiples es de un día, dos días, cuatro días, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, seis meses, nueve meses, un año, dos años, tres años, cuatro años, cinco años, siete años, diez años, quince años, veinte años, o la vida del sujeto, tejido o célula. En ciertas realizaciones, la duración entre la primera y la última dosis de las múltiples dosis es de tres meses, seis meses o un año. En ciertas realizaciones, la duración entre la primera y la última dosis de las múltiples dosis es el tiempo de vida del sujeto, tejido o célula. En 40 ciertas realizaciones, una dosis (por ejemplo, una dosis única, o cualquier dosis de múltiples dosis) descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 0,1 µg y 1 µg, entre 0,001 mg y 0,01 mg, entre 0,01 mg y 0,1 mg, entre 0,1 mg y 1 mg, entre 1 mg y 3 mg, entre 3 mg y 10 mg, entre 10 mg y 30 mg, entre 30 mg y 100 mg, entre 100 mg y 300 mg, entre 300 mg y 1.000 mg, o entre 1 g y 10 g, inclusive, de un compuesto descrito en la presente memoria. En ciertas realizaciones, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 1 mg y 3 mg, 45 inclusive, de un compuesto descrito en la presente memoria. En ciertas realizaciones, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 3 mg y 10 mg, inclusive, de un compuesto descrito en la presente memoria. En ciertas realizaciones, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 10 mg y 30 mg, inclusive, de un compuesto descrito en la presente memoria. En ciertas realizaciones, una dosis descrita en la presente memoria incluye independientemente entre 30 mg y 100 mg, inclusive, de un compuesto descrito en la presente memoria. 50

Los intervalos de dosis descritos en la presente memoria proporcionan una guía para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que se debe administrar, por ejemplo, a un niño o a un adolescente puede ser determinada por un médico o los expertos en la técnica y puede ser menor o igual que la administrada a un adulto. En ciertas realizaciones, una dosis descrita en la presente memoria es una dosis para un ser humano adulto cuyo peso corporal es de 70 kg.

Un compuesto o composición, como se describe en la presente memoria, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales (por ejemplo, agentes terapéuticos y/o profilácticos). Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoran su actividad (por ejemplo, la actividad (por ejemplo, la potencia y/o la eficacia) en el tratamiento de una enfermedad en 60 un sujeto que la necesita, en la prevención de una enfermedad en un sujeto que la necesita, y/o en la inhibición de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, SIK) en un sujeto o célula), mejoran la biodisponibilidad, mejoran la seguridad, reducen la resistencia al fármaco, reducen y/o modifican el metabolismo, inhiben la excreción, y/o modifican la distribución en un sujeto o célula. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado

para el mismo trastorno, y/o puede lograr efectos diferentes. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria que incluye un compuesto descrito en la presente memoria y un agente farmacéutico adicional muestra un efecto sinérgico que está ausente en una composición farmacéutica que incluye uno de los compuestos y el agente farmacéutico adicional, pero no ambos.

- 5 El compuesto o la composición se pueden administrar simultáneamente, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que son diferentes del compuesto o la composición y pueden ser útiles, por ejemplo, como terapias combinadas. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticos. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados para uso humano o veterinario por la U.S. Food and Drug Administration de acuerdo con lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas polipéptidos o proteínas sintéticas, pequeñas moléculas ligadas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente farmacéutico útil para tratar y/o prevenir una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico). Cada agente farmacéutico adicional se puede administrar a una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también se pueden administrar juntos entre sí y/o con el compuesto o la composición descritos en la presente memoria en una dosis única o administrarse por separado en dosis diferentes. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto descrito en la presente memoria con el/los agente/s farmacéutico/s adicional/es y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado a conseguir. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferativos, agentes contra enfermedades musculoesqueléticas, agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes cardiovasculares, agentes reductores del colesterol, agentes antidiabéticos, agentes antialérgicos, agentes anticonceptivos y agentes analgésicos. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente antiproliferativo. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente contra las enfermedades musculoesqueléticas. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente anticancerígeno. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente antiviral. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un aglutinante o inhibidor de una proteína quinasa. En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en moduladores epigenéticos o transcripcionales (por ejemplo, inhibidores de la metiltransferasa del ADN, inhibidores de la histona desacetilasa (inhibidores HDAC), inhibidores de la lisina metiltransferasa), fármacos antimítoticos (por ejemplo, taxanos y alcaloides de la vinca), moduladores de los receptores hormonales (por ejemplo, moduladores de los receptores de estrógenos y moduladores de los receptores de andrógenos), inhibidores de las vías de señalización celular (por ejemplo, inhibidores de la tirosina proteína quinasa), moduladores de la estabilidad de las proteínas (por ejemplo, inhibidores del proteasoma), inhibidores de la Hsp90, glucocorticoides, ácidos transretinoicos y otros agentes que promueven la diferenciación. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con una terapia anticancertera que incluye, pero no se limita a, cirugía, radioterapia, trasplante (por ejemplo, trasplante de células madre, trasplante de médula ósea), inmunoterapia y quimioterapia.

- 45 También se desvelan, pero no forman parte de la invención, kits (por ejemplo, paquetes farmacéuticos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición farmacéutica o un compuesto descrito en la presente memoria y un recipiente (por ejemplo, un vial, una ampolla, una botella, una jeringa y/o un envase dispensador, u otro recipiente adecuado). Los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente un segundo recipiente que comprenda un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición farmacéutica o un compuesto descrito en la presente memoria. La composición farmacéutica o el compuesto descrito en la presente memoria proporcionado en el primer envase y en el segundo envase se puede combinar para formar una forma de dosificación unitaria.

55 Se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Los kits son útiles para tratar una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que lo necesite. Los kits son útiles para prevenir una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que los necesite. Los kits son útiles para inhibir la actividad (por ejemplo, la actividad aberrante, tales como el aumento de la actividad) de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula.

60 Un kit descrito en la presente memoria incluye además instrucciones para utilizar el compuesto o la composición farmacéutica incluidos en el kit. El kit comprende un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable

para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria; e instrucciones para utilizar el compuesto, la sal aceptable para uso farmacéutico o la composición farmacéutica. Un kit descrito en la presente memoria también puede incluir información requerida por una agencia reguladora tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La información incluida en los kits es información de prescripción. Los kits y las instrucciones permiten tratar una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que la necesita. Los kits y las instrucciones permiten prevenir una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético, una enfermedad genética, una enfermedad hematológica, una enfermedad neurológica, una afección dolorosa, un trastorno psiquiátrico o un trastorno metabólico) en un sujeto que la necesita. Los kits y las instrucciones proporcionan la modulación (por ejemplo, la inhibición) de la actividad (por ejemplo, la actividad aberrante, tal como el aumento de la actividad) de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula. Un kit descrito en la presente memoria puede incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales descritos en la presente memoria como una composición separada.

15 **Procedimientos de tratamiento y usos**

La presente divulgación proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de modulación (por ejemplo, inhibición o aumento) de la actividad (por ejemplo, actividad aberrante, tal como el aumento o disminución de la actividad) de una proteína quinasa (por ejemplo, SIK). La presente divulgación proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de modulación (por ejemplo, inhibición o aumento) de la actividad (por ejemplo, actividad aberrante, tal como aumento o disminución de la actividad) de una SIK (por ejemplo, SIK1, SIK2 o SIK3) en un sujeto. La presente divulgación también proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, tales como enfermedades asociadas con la actividad aberrante (por ejemplo, el aumento de la actividad) de una proteína quinasa, por ejemplo, enfermedades proliferativas, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades genéticas, enfermedades hematológicas, enfermedades neurológicas, afecciones dolorosas, trastornos psiquiátricos y trastornos metabólicos en un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de modulación de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) en un sujeto. En ciertas realizaciones, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de una proteína quinasa en un sujeto. También se describen, pero no forman parte de la invención, procedimientos para inhibir la actividad de una proteína quinasa en una célula. En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para aumentar la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto. También se describen, pero no forman parte de la invención, procedimientos para aumentar la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en una célula. En ciertas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula se inhibe por medio de un procedimiento descrito en la presente memoria en al menos un 1%, al menos un 3%, al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80% o al menos un 90%. En ciertas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula se incrementa por medio de un procedimiento descrito en la presente memoria en al menos un 1%, al menos un 3%, al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80% o al menos un 90%. En algunas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) en un sujeto o célula es inhibida selectivamente por el procedimiento. En algunas realizaciones, la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)) en un sujeto o célula se incrementa selectivamente por el procedimiento.

55 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al compuesto de la Fórmula (I) o a una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, la enfermedad está asociada a una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, la enfermedad está asociada a la actividad de una proteína quinasa. En ciertas realizaciones, la enfermedad está asociada con la actividad aberrante de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). En ciertas realizaciones, la enfermedad está asociada a un aumento de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)).

En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad proliferativa. En ciertas realizaciones, la enfermedad es el cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una neoplasia benigna. En ciertas realizaciones, la enfermedad es o está asociada a la angiogénesis patológica. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

5 En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En ciertas realizaciones, la enfermedad es un trastorno musculoesquelético. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad genética. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad neurológica. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una afección dolorosa. En ciertas realizaciones, la enfermedad es un trastorno psiquiátrico. En ciertas realizaciones, la enfermedad es un trastorno metabólico.

10 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en procedimientos de prevención de una enfermedad descrita en la presente memoria en un sujeto que lo necesite.

15 En ciertas realizaciones, los procedimientos de la divulgación incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el procedimiento para tratar una enfermedad en un sujeto que la necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, en la que la enfermedad está asociada con la actividad aberrante de una proteína quinasa. En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria es un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto al que se le administra un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria es un animal no humano. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 98%. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en no más del 10%, no más del 20%, no más del 30%, no más del 40%, no más del 50%, no más del 60%, no más del 70%, no más del 80%, no más del 90%, no más del 95%, o no más del 98%. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad efectiva para inhibir la actividad de una proteína quinasa en un intervalo entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

20 30 En ciertas realizaciones, los procedimientos de la divulgación incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, los procedimientos de la divulgación incluyen la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, los procedimientos de la divulgación incluyen el contacto de una célula con una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica descrita en la presente memoria.

35 40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona los compuestos descritos en la presente memoria para su uso en un procedimiento descrito en la presente memoria (por ejemplo, procedimiento de inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)), procedimiento de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético), procedimiento de prevención de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un trastorno musculoesquelético), o procedimiento de cribado de una biblioteca de compuestos).

45 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para su uso en un procedimiento descrito en la presente memoria (por ejemplo, un procedimiento de inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)), un procedimiento de tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o musculoesquelética), un procedimiento de prevención de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o musculoesquelética), o un procedimiento de cribado de una biblioteca de compuestos).

Procedimientos de Cribado de una Biblioteca de Compuestos (no forma parte de la invención)

50 También se describen, pero no forman parte de la invención, procedimientos de cribado de una biblioteca de compuestos, y sales farmacéuticas aceptables de los mismos, para identificar un compuesto, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, que sea útil en un procedimiento descrito en la presente memoria. Los procedimientos de cribado de una biblioteca incluyen la obtención de al menos dos compuestos diferentes descritos en la presente memoria; y la realización de al menos un ensayo mediante el uso de los diferentes compuestos descritos en la presente memoria. Al menos un ensayo es útil para identificar un compuesto que es útil en un procedimiento descrito en la presente memoria.

55 55 Típicamente, los procedimientos de cribado de una biblioteca de compuestos implican al menos un ensayo. El ensayo se lleva a cabo para detectar una o más características asociadas con el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad descrita en la presente memoria o con la modulación (por ejemplo, la inhibición) de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, la quinasa de SIK, (por ejemplo, la quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). La característica puede ser una característica deseada (por ejemplo, una característica asociada al tratamiento de una enfermedad,

una característica asociada a la prevención de una enfermedad, o una característica asociada a la inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). La característica puede ser una característica no deseada (por ejemplo, una característica asociada a una enfermedad no tratada, una característica asociada a una enfermedad no prevenida, o una característica asociada a la no modulación de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). El ensayo puede ser un ensayo de actividad enzimática, un inmunoensayo, tal como un ensayo de tipo sándwich, un ensayo de unión competitiva, un ensayo directo de una etapa, un ensayo de dos etapas o un ensayo de blot. La etapa de llevar a cabo al menos un ensayo se puede llevar a cabo de forma robótica o manual. El ensayo comprende (a) poner en contacto una biblioteca de compuestos con una proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)); y (b) detectar la unión de la biblioteca de compuestos a la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2, o SIK3)). El ensayo comprende la detección de la unión específica de la biblioteca de compuestos a la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)). La unión detectada de la biblioteca de compuestos a la proteína quinasa (por ejemplo, quinasa de SIK, (por ejemplo, quinasa de SIK1, SIK2 o SIK3)) es útil para identificar el compuesto que es útil en un procedimiento descrito en la presente memoria. La etapa de detección de la unión comprende el uso de fluorimetría de barrido diferencial (DSF), calorimetría de valoración isotérmica (ITC), y/o un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada (ALPHA). La etapa de llevar a cabo al menos un ensayo se puede llevar a cabo en una célula *in vitro* o *in vivo*.

Ejemplos

A fin de que la divulgación se pueda entender mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas, los usos y los procedimientos proporcionados en la presente memoria.

Procedimientos experimentales

Ejemplo I. Compuestos seleccionados y actividad biológica

25 Producción y purificación de la proteína SIK2

Un constructo de expresión lentiviral que codifica el marco de lectura abierto de SIK2 humana (clon TRCN0000491575) se obtuvo de la Plataforma de Perturbación Genética del Instituto Broad. La SIK2 humana se amplificó por medio de PCR y se clonó en un vector de expresión de baculovirus, pCoofy29, como se describió anteriormente (Scholz, *et al.*, BMC Biotechnol., 13, 12 (2013)), para dar como resultado una construcción de SIK2 marcada con His6-MBP para la expresión de células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9). El baculovirus recombinante de alto título se obtuvo mediante el uso del sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen). Se infectaron células Sf9 a una densidad celular de 3×10^6 células/mL con el virus P1 a una multiplicidad de infección de 5. Las células se cosecharon por centrifugación a las 48 hs después de la infección a 27 °C. El gránulo de células se lisó por homogeneización en un tampón de lisis que contenía 5mM de Tris 7,5, 250mM de NaCl, 5% de glicerol, 0,5 mM de TCEP, y 1 comprimido de inhibidor de proteasa sin EDTA (Roche). La proteína SIK2 marcada con His6-MBP se aisló del lisado celular incubando con resina Ni-NTA superflow (Qiagen) a 4 °C durante 2 hs. Tras numerosos lavados, la proteína unida se eluyó con imidazol tamponado. La proteína eluida se purificó por FPLC mediante el uso de una columna de filtración de gel superdex 200 (GE Healthcare) con un tampón que contenía 50 mM de Tris 7,5, 150 mM de NaCl, 0,5 mM de TCEP y 2% de glicerol. La especie monomérica se recolectó y se analizó por medio de un gel SDS-PAGE teñido con azul de Coomassie que indicaba una pureza de la muestra superior al 80%. Esta preparación se utilizó para el ensayo de calibre y la medición del Cl₅₀ del compuesto.

Ensayo de la actividad quinasa SIK2

Los Cl₅₀ para los compuestos seleccionados en la Tabla 5 a continuación se midieron por medio de un ensayo de desplazamiento de movilidad basado en Caliper (PerkinElmer). Para estos experimentos, la hSIK2 marcada con His6-MBP de longitud completa (4 nM) se incubó con derivados de HG-9-91-01 en el tampón 5 que contenía 100 mM de HEPES 7,5, 10 mM de MgCl₂, 2,5 mM de DTT, 0,004% de Tween20, 0,003% de Brij-35, 30 μM de ATP y 1,5 μM de ProfilerPro FL-Peptide 10 (5-FAMKKVSRSGLYRSPSPMPENLNRPR-COOH, PerkinElmer, Núm. de Catálogo 760354) a temperatura ambiente. Las reacciones se apagaron por medio de la adición de 20 mM de EDTA (pH 8) después de 1 hora, y el porcentaje de conversión del sustrato se midió con el LabChip EZ Reader II (PerkinElmer). Los Cl₅₀ para la inhibición de SIK2 se calcularon mediante el uso de la regresión no lineal SmartFit en la suite de software Genedata Screener (Genedata). Los Cl₅₀ de los compuestos seleccionados se enumeran en la Tabla 5.

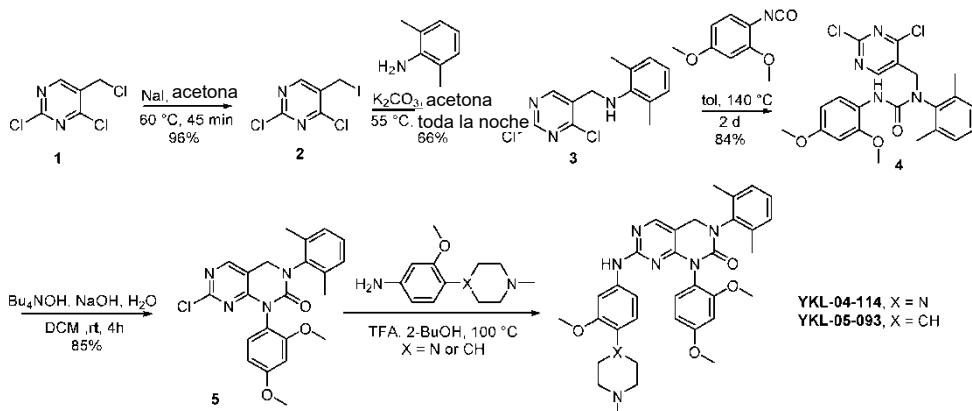
Caracterización de los Compuestos

La formación de urea se llevó a cabo mediante el uso de un sintetizador de microondas Biotage® Initiator+. Todas las reacciones se controlaron por medio de cromatografía en capa fina (TLC) con placas de gel de sílice prerrevestidas de E. Merck de 0,25 mm (60 F254) y sistema LCMS de Waters (detector UV/Visible Waters 2489, masa Waters 3100, bomba HPLC Waters 515, módulo de gradiente binario Waters 2545, gestor de reactivos Waters, gestor de muestras Waters 2767) mediante el uso de la columna SunFire™ C18 (4,6 × 50 mm, tamaño de partícula de 5 μm) : gradiente de disolvente = 97% de A a 0 min, 0% de A a 5 min; disolvente A = 0,035% de TFA en agua; disolvente B = 0,035%

de TFA en acetonitrilo; caudal : 2,5 mL/min. La purificación de los productos de reacción se llevó a cabo por medio de cromatografía flash mediante el uso de CombiFlash®Rf con Teledyne Isco RediSep®Rf High Performance Gold o Silicycle SiliaSep™ High Performance columns (4 g, 12 g, 24 g, 40 g, 80 g o 120 g). La pureza de todos los compuestos fue superior al 95% y se analizó con el sistema LCMS de Waters. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron mediante el uso de un espectrómetro Varian Inova-600 (600 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C). Los desplazamientos químicos se indican en relación con el cloroformo (δ = 7,24) para la RMN de ¹H o el dimetilsulfóxido (δ = 2,50) para la RMN de ¹H y el dimetilsulfóxido (δ = 39,51) para la RMN de ¹³C. Los datos se presentan como (*br* = amplio, *s* = singlete, *d* = doblete, *t* = triplete, *q* = cuarteto, *m* = multiplete).

Ejemplo II. Preparación de YKL-04-114 y YKL-05-093

A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN de ¹H) se obtuvieron en el espectrómetro Bruker AVANCE a 400 MHz para el protón. Los espectros se indican en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, *J*, se indican en hercios. El pico del disolvente se utilizó como pico de referencia para los espectros de protones. Los espectros LC-MS se obtuvieron en el espectrómetro de masas Agilent 1100 HPLC LC-MS de trampa de iones de ionización por electrospray (ESI)



2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina (2)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-(clorometil)pirimidina (15,0 g, 76,0 mmol), NaI (13,7 g, 91,4 mmol) en acetona se agitó a 60 °C durante 45 min. El precipitado resultante (NaCl) se eliminó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado combinado se concentró para dar un sólido amarillo claro, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM) para obtener la 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina 2 como un sólido amarillo claro (30,8 g, rendimiento del 96%). LCMS (m/z): 289,3 [M + H]⁺.

N-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina (3)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina 2 (7,0 g, 24,2 mmol), 2,6-dimetilanilina (3,8 g, 31,4 mmol), K₂CO₃ (5,0 g, 36,2 mmol) en acetona (60 mL) se agitó a 55 °C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con EtOAc (150 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL × 3), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 8/1, 4/1, 1/1) para obtener *N*-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina 3 como un sólido marrón claro (4,5 g, rendimiento del 66%). LCMS (m/z): 282,3 [M + H]⁺.

1-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxyfenil)-1-(2,6-dimetilfenil)urea (4)

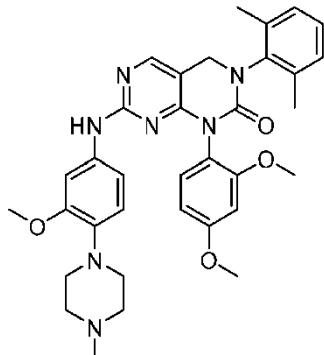
Se cargó un matraz de fondo redondo con un aparato Dean-Stark con *N*-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina 3 (3,0 g, 10,6 mmol), 1-isocianato-2,4-dimetoxybenceno (2,5 g, 14,0 mmol), tolueno (3 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 d, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 4/1, 2/1, 1/1, EA) para obtener 1-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxyfenil)-1-(2,6-dimetilfenil)urea 4 como un sólido marrón claro (4,1 g, rendimiento del 84%). LCMS (m/z): 461,4 [M + H]⁺.

7-cloro-1-(2,4-dimetoxyfenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona (5)

A la solución de 1-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxyfenil)-1-(2,6-dimetilfenil)urea 4 (3,1 g, 6,7 mmol) en DCM (20 mL) se añadió Bu₄NOH (174 mg, 0,67 mmol), NaOH (474 mg, en 2 mL H₂O, 11,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hs. La mezcla final se diluyó con H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (80 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 20/1) para dar 7-cloro-1-(2,4-dimetoxyfenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona 5 como un sólido

blanquecino (2,4 g, rendimiento del 85%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,37 (s, 1H), 7,16 a 7,19 (m, 4H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS (m/z): 425,4 [M + H] $^+$.

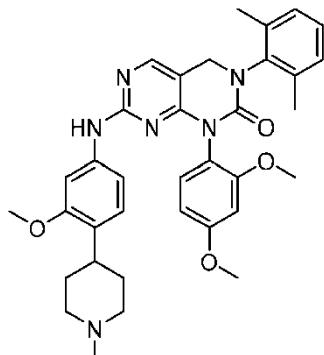
YKL-04-114 (Ejemplo de Referencia)



5

Una mezcla de 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)- 3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5- d]pirimidina-2(1H)-ona **5** (10 mg, 0,024 mmol), 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (7,8 mg, 0,035 mmol), y TFA (5,5 mg, 0,048 mmol) en 2-BuOH (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por pre-HPLC (MeOH/H₂O 5:95 a 100:0), seguido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 10% MeOH en DCM) para obtener el YKL-04-114 como un sólido blanco (8,0 mg, 56%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,25 a 7,22 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 610,7 [M + H] $^+$.

YKL-05-093 (Ejemplo de Referencia)



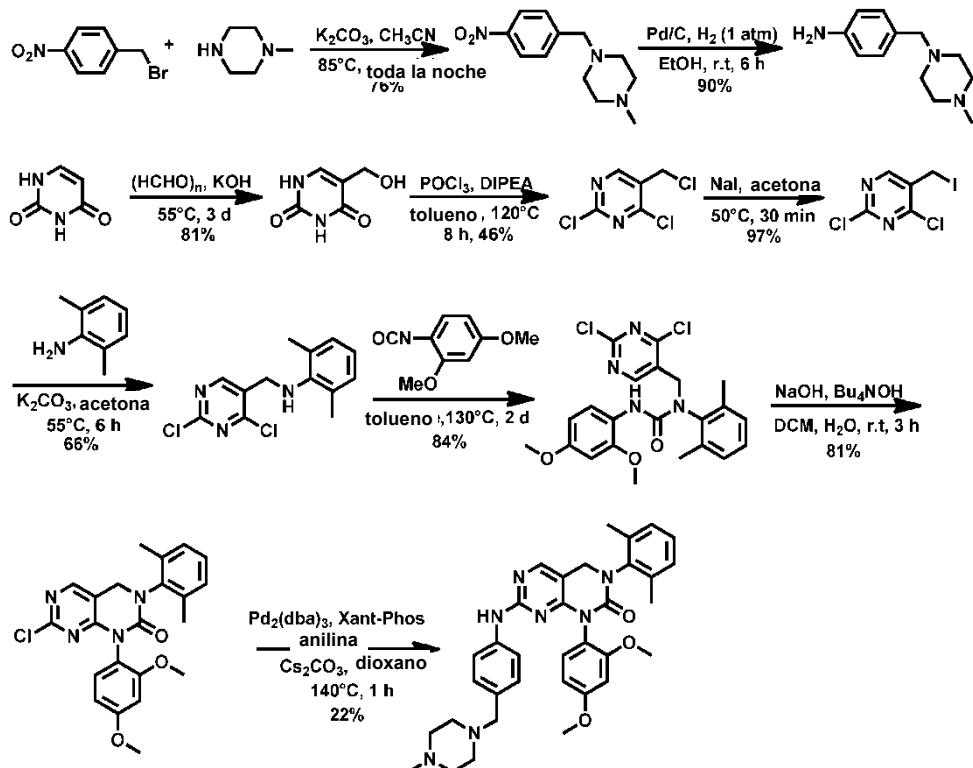
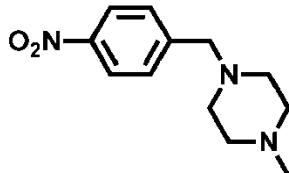
15

Una mezcla de 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)- 3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona **5** (100 mg, 0,24 mmol), 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (78 mg, 0,35 mmol), y TFA (55 mg, 0,48 mmol) en 2-BuOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por pre-HPLC (MeOH/H₂O 5:95 a 100:0), seguido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 10% MeOH en DCM) para obtener el YKL-05-093 como un sólido blanco (127 mg, 89%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12 a 7,09 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 a 6,62 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,66 a 2,57 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 a 1,90 (m, 2H), 1,56 a 1,46 (m, 4H); LCMS (m/z): 609,7 [M + H] $^+$.

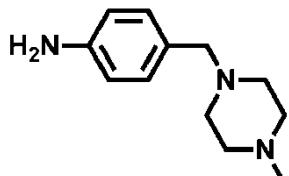
Ureas bicílicas

25

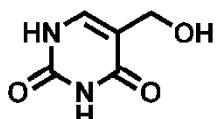
Esquema Sintético 1. Síntesis de YKL-04136-1

**1-metil-4-(4-nitrobencil)piperazina**

- 5 A una solución de 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (4,0 g, 18,5 mmol) y 1-metilpiperazina (1,7 g, 17,0 mmol) en CH₃CN se añadió K₂CO₃ (3,8 g, 27,5 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. Una vez terminado, se eliminó el disolvente, se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3), se lavó con agua (80 mL × 2), salmuera (80 mL × 2), se secó con Na₂SO₄, se purificó con gel de sílice (DCM / MeOH = 50/1, 30/1), se obtuvo un sólido marrón claro 1-metil-4-(4-nitrobencil)piperazina (3,3 g), rendimiento del 76%. LC/MS (ESI) m/z = 236 (M + H)⁺.

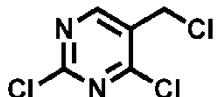
10 4-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)anilina

- Una suspensión de 1-metil-4-(4-nitrobencil)piperazina (1,0 g, 4,25 mmol), Pd/C (200 mg) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 6 hs, posteriormente se filtró, se eliminó el disolvente para dar 4-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)anilina como un sólido marrón claro (785 mg), rendimiento del 90%. LC/MS (ESI) m/z = 206 (M + H)⁺.

5-(hidroximetil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

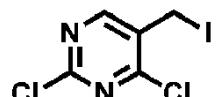
5 A una suspensión de uracilo (37,0 g, 330 mmol) y paraformaldehído (12,3 g, 410 mmol) se añadió una solución de KOH (10,5 g, 187 mmol) en agua (290 mL), la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 d, después de la concentración a 60 °C bajo vacío hasta un volumen de 100 mL, el residuo se diluyó con acetona (200 mL), el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó para dar 5-(hidroximetil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanco (38 g), rendimiento del 81%.

2,4-dicloro-5-(clorometil)pirimidina



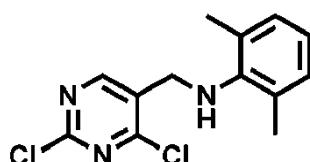
10 A una suspensión de 5-(hidroximetil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (35,0 g, 246,3 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió POCl₃ (105 mL, 1147 mmol) seguido por la adición lenta de DIPEA (120 mL, 689 mmol), la mezcla se tiró a 110 a 120 °C durante 8 hs. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (100 mL) y acetato de etilo (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (1 L × 2), se lavó con salmuera (200 mL × 3) y se secó con Na₂SO₄. Se purificó por gel de sílice (DCM) para dar 2,4-dicloro-5-(clorometil)pirimidina como un sólido amarillo claro (22 g), rendimiento del 46%. LC/MS (ESI) m/z = 197 (M + H)⁺.

2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina



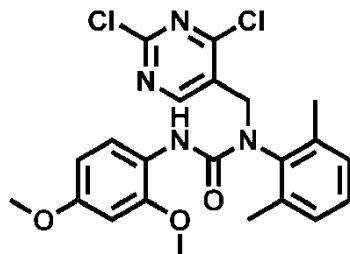
15 A una solución de 2,4-dicloro-5-(clorometil)pirimidina (22,0 g, 111,4 mmol) en acetona (120 mL) se añadió NaI (20,1 g, 134,1 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min, después se filtró, el filtrado se eliminó el disolvente, se purificó por gel de sílice (DCM) para dar 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina como un sólido marrón claro (31 g), rendimiento del 97%. LC/MS (ESI) m/z = 289 (M + H)⁺.

20 **N-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina**



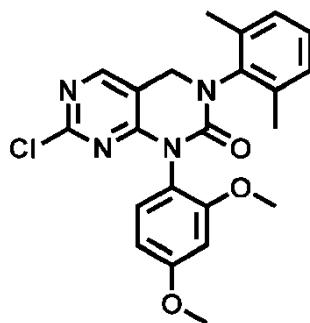
25 A una solución de 2,6-dimetilanilina (3,8 g, 31,4 mmol) y 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina (7,0 g, 24,2 mmol) en acetona se añadió K₂CO₃ (5,0 g, 36,2 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 hs. A continuación se eliminó la acetona, se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3), se lavó con agua (80 mL × 2), salmuera (80 mL × 2), se secó con Na₂SO₄. Se purificó por gel de sílice (PE/DCM = 2/1, 1/1, DCM) para dar N-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-2,6-dimetilanilina como un sólido amarillo claro (4,5 g), rendimiento del 66%. LC/MS (ESI) m/z = 282 (M + H)⁺.

1-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2,6-dimetilfenil)urea



30 Se cargó un matraz de fondo redondo con N-((2,4-dicloropirimidin-5-yl)methyl)-2,6-dimetilanilina (3,0 g, 10,6 mmol), 1-isocianato-2,4-dimetoxibenceno (2,5 g, 14,0 mmol) y tolueno (3 mL), la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 d. A continuación se purificó por gel de sílice (PE/acetato de etilo = 4/1, 2/1, 1/1, acetato de etilo) para dar 1-((2,4-dicloropirimidin-5-yl)methyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(2,6-dimetilfenil)urea como un sólido marrón claro (4,1 g), rendimiento del 84%. LC/MS (ESI) m/z = 461 (M + H)⁺.

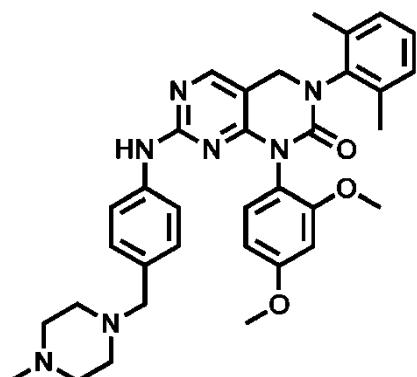
7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimidido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona



A una solución de 1-((2,4-dicloropirimidina-5-il)metil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2,6-dimetilfenil)urea (2,0 g, 4,34 mmol) en DCM (30 mL) se añadió NaOH (260 mg, 6,5 mmol) y Bu₄NH (338 mg, 1,30 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hs. A continuación se extrajo con DCM (80 mL × 3), se lavó con agua (50 mL × 2), salmuera (50 mL × 2), se secó con Na₂SO₄. Se purificó por gel de sílice (PE/acetato de etilo = 3/1, 1/1) para dar 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona como un sólido blanquecino (1,5 g), rendimiento del 81%. LC/MS (ESI) m/z = 425 (M + H)⁺.

1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

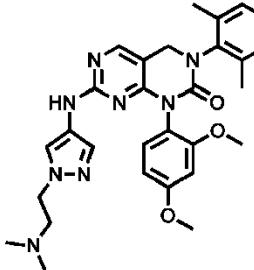
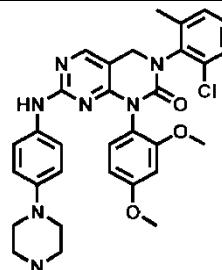
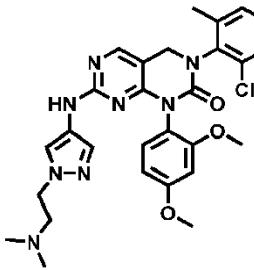
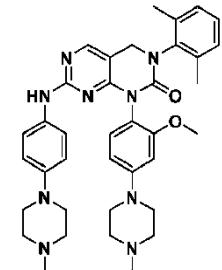
10 (YKL-04-136-1)

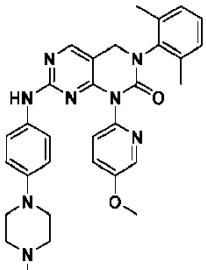
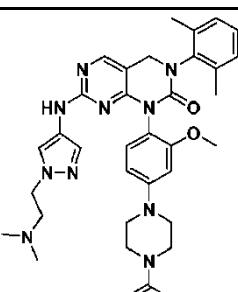
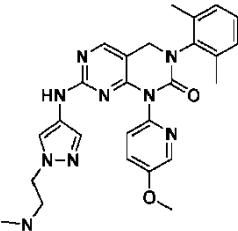
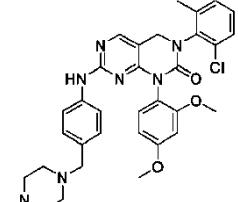


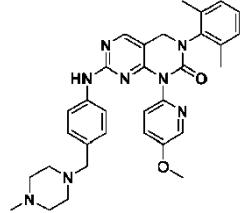
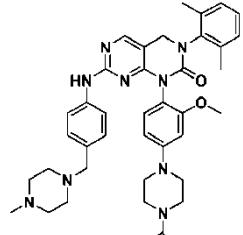
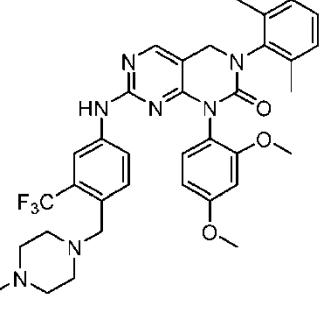
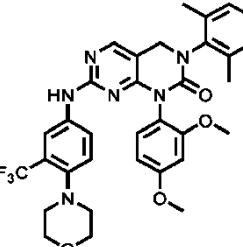
Se cargó un tubo sellado con 7-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-2(1H)-ona (100 mg, 0,235 mmol), 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (72 mg, 0,351 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,0240 mmol), Xant-Phos (28 mg, 0,0484 mmol), Cs₂CO₃ (200 mg, 0,614 mmol) y dioxano (2 mL), la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora en condiciones de microondas. Posteriormente se filtró, se eliminó el disolvente y se purificó por prep-HPLC para dar 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona como un sólido blanco (30 mg), rendimiento del 22%. Rt = 2,07 min; RMN de ¹H 600 MHz (DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,26 a 7,16 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z = 594,80 (M + H)⁺.

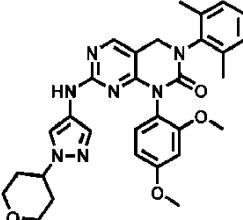
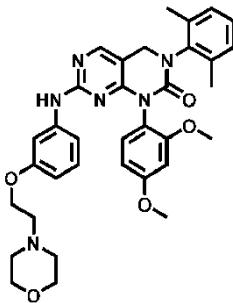
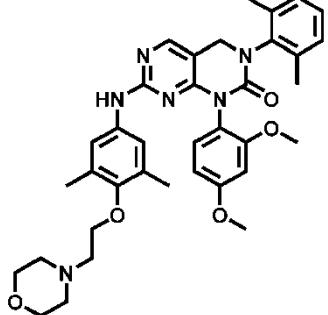
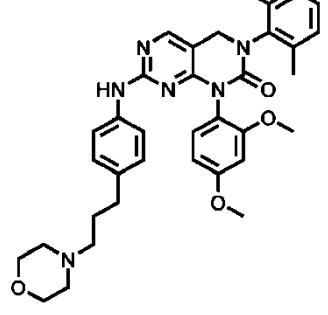
Tabla 1. Los siguientes compuestos se produjeron mediante el uso de los correspondientes compuestos de partida de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el YKL-04-136-1:

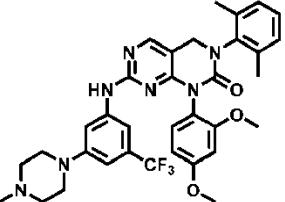
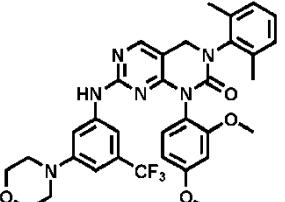
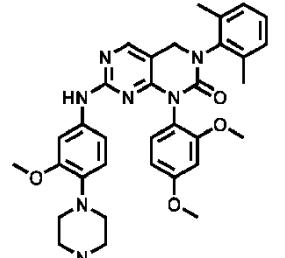
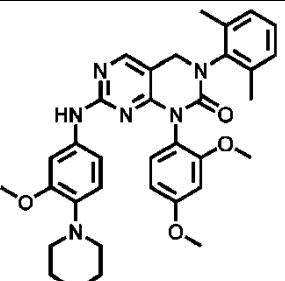
YKL-04-136-1	 Fórmula Química: C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₃	<p>RMN de ¹H 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,26 a 7,16 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS m/z: 594,4 [M+1].</p>
--------------	---	--

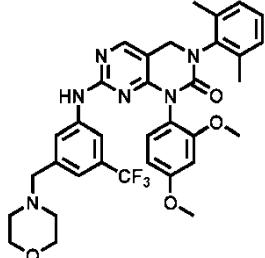
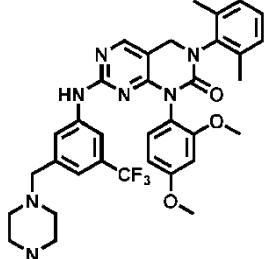
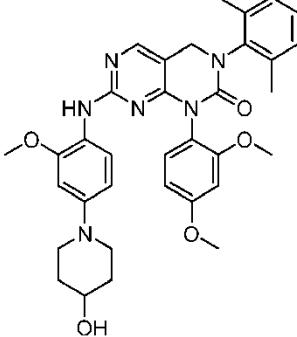
	Masa Exacta: 593,31	
YKL-04-136-2 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₂₉H₃₄N₈O₃</p> <p>Masa Exacta: 542,28</p>	<p>RMN de ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,24 a 7,11 (m, 5H), 6,78 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 6H); MS m/z: 543,3 [M+1].</p>
YKL-04-136-3 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₃₂H₃₄CIN₇O₃</p> <p>Masa Exacta: 599,24</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (dd, J₁= 7,6 Hz, J₂= 1,2 Hz, 1H), 7,30 a 7,35 (m, 2H), 7,15 a 7,18 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (td, J₁= 8,4 Hz, J₂= 3,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,55 a 4,78 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,98 (t, J= 4,4 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,30 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm. MS m/z: 600,3 [M+1].</p>
YKL-04-136-4 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₃₂H₃₄CIN₇O₃</p> <p>Masa Exacta: 562,22</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43 (dd, J₁= 7,2 Hz, J₂= 1,6 Hz, 1H), 7,28 a 7,34 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 675 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 a 4,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,28 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,11 (s, 6H) ppm. MS m/z: 563,3 [M+1].</p>
YKL-04-136-5 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₂₉H₃₄N₈O₃</p> <p>Masa Exacta: 675,36</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 a 7,19 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (dd, J₁= 8,8 Hz, J₂= 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,53 a 4,66 (m, 2H), 3,80 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,21 a 3,27 (m, 4H), 3,10 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm. MS m/z: 676,4 [M+1].</p>

YKL-04-136-6 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₂₉H₃₄N₈O₃</p> <p>Masa Exacta: 550,28</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,26 (bs, 1H), 8,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,60 (dd, J₁= 9,2 Hz, J₂= 3,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 a 7,21 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,43 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,25 (s, 6H), 2,20 (s, 3H) ppm. MS m/z: 551,3 [M+1].</p>
YKL-04-136-7 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₃₄H₄₂N₁₀O₃</p> <p>Masa Exacta: 638,34</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,06 a 7,20 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46 a 4,68 (m, 2H), 3,81 (bs, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,17 a 3,31 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 2,05 (s, 3H) ppm. MS m/z: 639,4 [M+1].</p>
YKL-04-136-8 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₂₇H₃₁N₉O₂</p> <p>Masa Exacta: 513,26</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 a 7,22 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,11 (s, 6H) ppm. MS m/z: 514,3 [M+1].</p>
YKL-04-136-9 Ejemplo de Referencia	 <p>Fórmula Química: C₃₃H₃₆ClN₇O₃</p> <p>Masa Exacta: 613,26</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (m, 1H), 7,30 a 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,18 a 7,20 (m, 4H), 7,00 a 7,05 (m, 3H), 6,59 a 6,62 (m, 2H), 4,48 a 4,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,25 a 2,62 (bs, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm. MS m/z: 614,3 [M+1].</p>

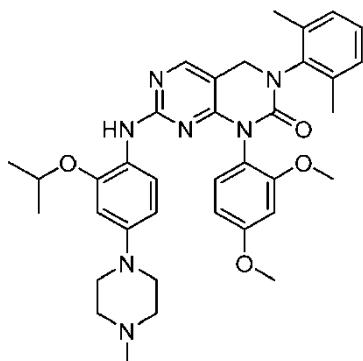
YKL-04-136-10	 Fórmula Química: C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₂ Masa Exacta: 564,30	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,34 a 7,40 (m, 2H), 7,11 a 7,18 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,21 a 2,67 (bs, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,55 a 1,74 (bs, 4H) ppm. MS m/z: 565,3 [M+1].
YKL-04-136-11	 Fórmula Química: C ₃₉ H ₄₇ N ₉ O ₃ Masa Exacta: 689,38	RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,20 a 7,23 (m, 3H), 7,11 a 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,61 (td, J ₁ = 8,8 Hz, J ₂ = 2,4Hz, 2H), 4,55 a 4,68 (m, 2H), 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,24 a 3,29 (m, 4H), 2,30a 2,60 (bs, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) ppm. MS m/z: 690,4 [M+1].
YKL-04-103	 Fórmula Química: C ₃₆ H ₄₀ F ₃ N ₇ O ₃ Masa Exacta: 675,31	RMN de ¹ H 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 a 7,11 (m, 3H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,45 a 2,25 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS m/z: 676,3 [M+1].
YKL-04-104 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₃ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₄ Masa Exacta: 634,25	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 a 7,13 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J= 12,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 a 3,64 (m, 7H), 2,75 a 2,71 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS m/z: 635,3 [M+1].

YKL-04-105 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₀ H ₃₃ N ₇ O ₄ Masa Exacta: 555,26	RMN de ¹ H 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 a 7,10 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,96 a 3,91 (m, 2H), 3,85 a 3,79 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (q, J = 10,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,81 a 1,75 (m, 2H), 1,70 a 1,63 (m, 2H); MS m/z: 556,3 [M+1].
YKL-04-106 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₅ Masa Exacta: 610,29	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 a 7,08 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,94 a 3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 a 3,45 (m, 4H), 3,44 a 3,36 (m, 2H), 3,19 a 3,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS m/z: 611,3 [M+1].
YKL-04-107 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₆ H ₄₂ N ₆ O ₅ Masa Exacta: 638,32	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 a 7,08 (m, 3H), 6,96 a 6,94 (m, 2H), 6,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,70 a 3,52 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,52 a 3,45 (m, 4H), 3,20 a 3,10 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); MS m/z: 639,3 [M+1].
YKL-04-108 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₅ H ₄₀ N ₆ O ₄ Masa Exacta: 608,31	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 a 7,21 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,66 a 3,62 (m, 4H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 a 2,36 (m, 4H), 2,35 a 2,29 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,71 (quit, J = 7,6 Hz, 2H); MS m/z: 609,3 [M+1].

YKL-04-112 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₄ H ₃₆ F ₃ N ₇ O ₃ Masa Exacta: 647,28	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 a 7,08 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,73 a 3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,48 a 3,40 (m, 2H), 3,11 a 3,00 (m, 2H), 2,92 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS m/z: 648,3 [M+1].
YKL-04-113 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₃ H ₃₃ F ₃ N ₆ O ₄ Masa Exacta: 634,25	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 a 7,12 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 a 3,67 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,06 a 3,01 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS m/z: 635,3 [M+1].
YKL-04-114 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₄ H ₃₉ N ₇ O ₄ Masa Exacta: 609,31	RMN de ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 a 7,21 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,97 a 2,90 (m, 4H), 2,63 a 2,55 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS m/z: 610,3 [M+1].
YKL-04-115 Ejemplo de Referencia	 Fórmula Química: C ₃₃ H ₃₆ N ₆ O ₅ Masa Exacta: 596,27	RMN de ¹ H 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,17 a 7,13 (m, 4H), 6,98 a 6,95 (m, 1H), 6,94 a 6,90 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS m/z: 597,3 [M+1].

YKL-04-118	 <p>Fórmula Química: C₃₄H₃₅F₃N₆O₄</p> <p>Masa Exacta: 648,27</p>	<p>RMN de ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 a 7,20 (m, 1H), 7,15 a 7,13 (m, 3H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,17 a 4,04 (m, 2H), 3,98 a 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,64 a 3,55 (m, 4H), 3,06 a 2,92 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS m/z: 649,3 [M+1].</p>
YKL-04-125	 <p>Fórmula Química: C₃₅H₃₈F₃N₇O₃</p> <p>Masa Exacta: 661,30</p>	<p>RMN de ¹H 600 MHz (DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63 a 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 a 7,13 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,41 a 3,34 (m, 4H), 3,05 a 2,97 (m, 2H), 2,90 a 2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,38 a 2,29 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS m/z: 662,3 [M+1].</p>
YKL-05-57 Ejemplo de Referencia	 <p>Masa Exacta: 610,29</p> <p>Peso Molecular: 610,72</p>	<p>RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 a 7,09 (m, 4H), 6,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71 a 4,59 (m, 2H), 4,50 (dd, J = 14,2, 0,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (td, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 3,44 a 3,34 (m, 2H), 2,73 (ddd, J = 12,6, 10,3, 2,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (ddt, J = 11,3, 6,0, 3,0 Hz, 2H), 1,47 (dt, J = 12,9, 9,7, 3,8 Hz, 2H); MS m/z: 611,3 [M+1].</p>

YKL-05-58 (Ejemplo de Referencia)

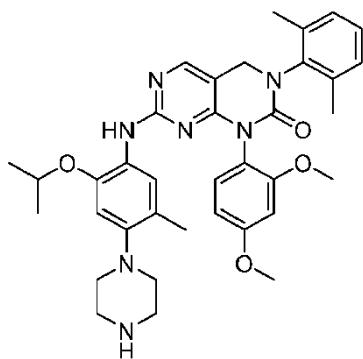


Masa Exacta: 637,34

Peso Molecular: 637,78

5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J=8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,72 a 4,63 (m, 1H), 4,60 (p, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,99 (t, $J=5,0$ Hz, 4H), 2,43 (t, $J=5,0$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). MS m/z: 638,4 [M+1].

YKL-05-59 (Ejemplo de Referencia)

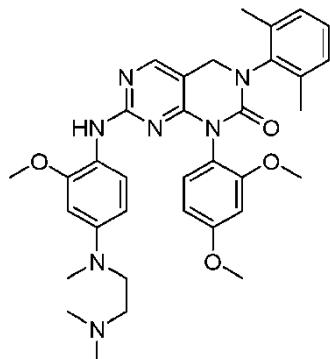


10 Masa Exacta: 637,34

Peso Molecular: 637,78

15 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,18 a 7,11 (m, 3H), 6,72 a 6,67 (m, 2H), 6,61 (dd, $J=8,6, 2,7$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J=14,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,57 a 4,51 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,09 (d, $J=11,9$ Hz, 2H), 2,71 (td, $J=11,9, 3,1$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,93 a 1,86 (m, 3H), 1,62 a 1,48 (m, 4H), 1,28 a 1,20 (m, 7H). MS m/z: 638,4 [M+1].

YKL-05-60 (Ejemplo de Referencia)

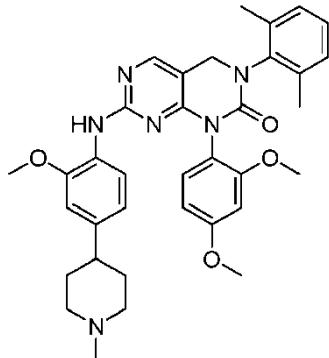


Masa Exacta: 611,32

Peso Molecular: 611,75

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,18 a 7,10 (m, 4H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,63 (dd, $J = 14,2, 1,0$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,35 a 3,31 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 a 2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS m/z: 612,4 [M+1].

5 **YKL-05-68 (Ejemplo de Referencia)**

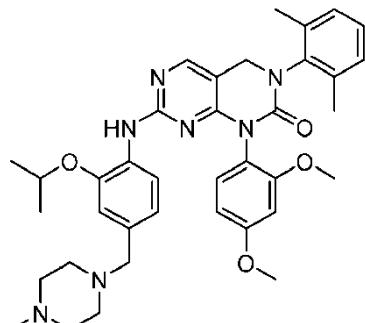


Masa Exacta: 608,31

Peso Molecular: 608,74

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 a 7,11 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,41 a 6,34 (m, 1H), 4,67 (dd, $J = 14,4, 1,0$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 14,4, 0,9$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,40 a 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,60 (qd, $J = 12,2, 3,7$ Hz, 2H). MS m/z: 609,3 [M+1].

YKL-05-69



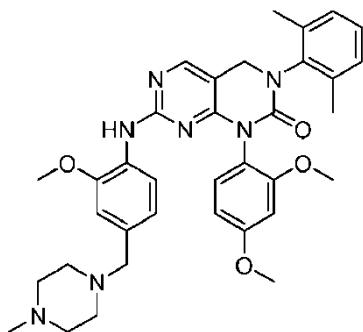
15

Masa Exacta: 651,35

Peso Molecular: 651,81

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 14,4, 1,0$ Hz, 1H), 4,63 a 4,49 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS m/z: 652,4 [M+1].

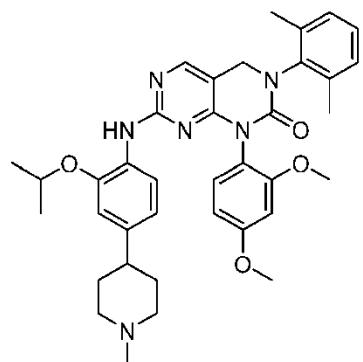
YKL-05-70



Masa Exacta: 623,32

Peso Molecular: 623,76

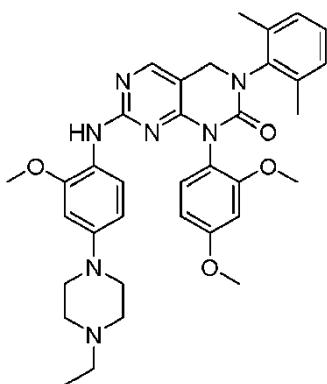
5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,14 (s, 3H), 6,82 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 14,4, 1,0$ Hz, 1H), 4,57 a 4,47 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS m/z: 624,3 [M+1].

YKL-05-74 (Ejemplo de Referencia)

10 Masa Exacta: 636,34

Peso Molecular: 636,80

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J = 14,4, 1,0$ Hz, 1H), 4,70 (p, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,66 a 4,59 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,58 a 3,46 (m, 1H), 2,98 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,48 a 2,38 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 a 2,06 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,68 (qd, $J = 12,3, 3,7$ Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 2H), 1,11 (dd, $J = 6,1, 1,4$ Hz, 3H). MS m/z: 637,4 [M+1].

YKL-05-76 (Ejemplo de Referencia)

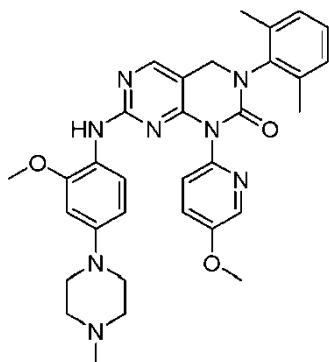
20 Masa Exacta: 623,32

Peso Molecular: 623,76

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 14,3, 1,0$ Hz, 1H), 4,50 a 4,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,97 (dd, $J = 6,3, 3,7$ Hz, 4H), 2,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,17 (d, $J = 11,6$ Hz, 6H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS m/z: 624,3 [M+1].

5

YKL-05-77 (Ejemplo de Referencia)

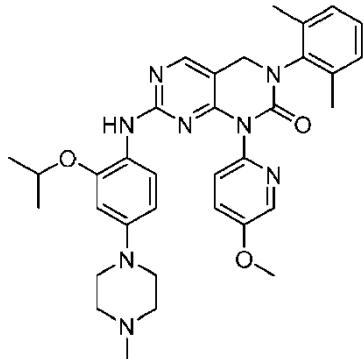


Masa Exacta: 580,29

Peso Molecular: 580,69

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,29 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,15 a 7,18 (m, 4H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,45 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,25 (s, 6H), 2,22 (s, 3H) ppm. MS m/z: 581,3 [M+1].

YKL-05-88 (Ejemplo de Referencia)

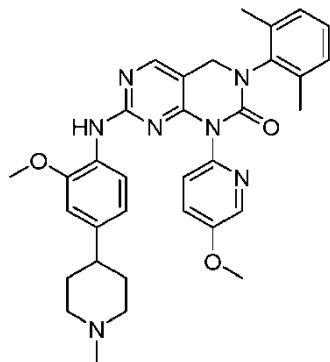


15 Masa Exacta: 608,32

Peso Molecular: 608,75

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (dd, $J = 3,2, 0,5$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,15 a 7,01 (m, 4H), 6,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,62 a 4,48 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,01 a 2,89 (m, 4H), 2,41 a 2,35 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). MS m/z: 609,3 [M+1].

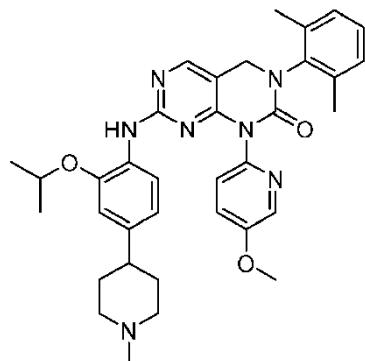
YKL-05-89 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 579,30

Peso Molecular: 579,70

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (dd, $J = 3,2, 0,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 0,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 a 7,06 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,36 a 6,24 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,84 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,30 (tt, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,02 a 1,91 (m, 2H), 1,69 a 1,61 (m, 2H), 1,56 (qd, $J = 12,2, 3,7$ Hz, 2H). MS m/z: 580,3 [M+1].

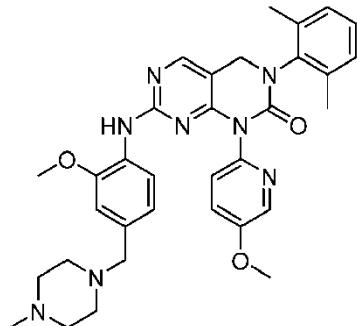
YKL-05-90 (Ejemplo de Referencia)

10

Masa Exacta: 607,33

Peso Molecular: 607,76

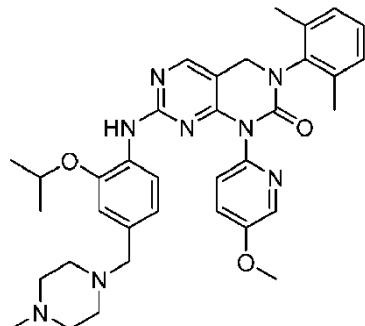
15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,59 a 7,49 (m, 2H), 7,39 a 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,14 a 7,05 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,62 a 4,50 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,27 (tt, $J = 11,6, 3,8$ Hz, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,93 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 1,52 (qd, $J = 12,3, 3,7$ Hz, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). MS m/z: 608,3 [M+1].

YKL-05-91

20 Masa Exacta: 594,31

Peso Molecular: 594,72

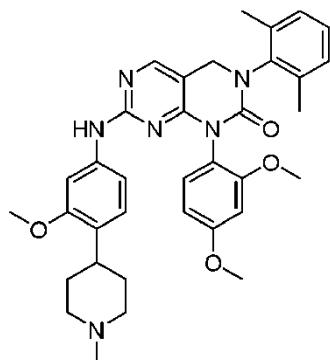
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 a 7,06 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,62 a 4,54 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,09 (s, 3H). MS m/z: 595,3 [M+1].

5 **YKL-05-92**

Masa Exacta: 622,34

Peso Molecular: 622,77

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 a 7,06 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (p, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS m/z: 623,4 [M+1].

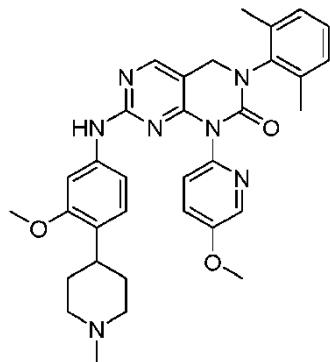
YKL-05-93 (Ejemplo de Referencia)

15 Masa Exacta: 608,31

Peso Molecular: 608,74

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,14 a 7,06 (m, 4H), 7,00 a 6,91 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,68 a 6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 14,3, 1,0$ Hz, 1H), 4,52 a 4,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,86 a 2,75 (m, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (td, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 2H), 1,59 a 1,41 (m, 4H). MS m/z: 609,3 [M+1].

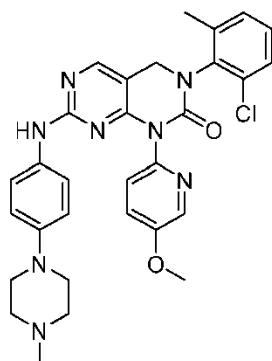
YKL-05-94 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 579,30

Peso Molecular: 579,70

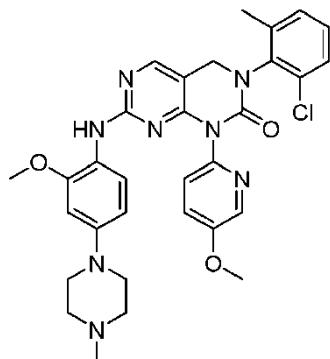
5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 a 7,05 (m, 3H), 6,89 a 6,76 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,89 a 2,73 (m, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,7, 4,4$ Hz, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (td, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 2H), 1,60 a 1,38 (m, 4H). MS m/z: 580,3 [M+1].

YKL-05-95 (Ejemplo de Referencia)

10 Masa Exacta: 570,23

Peso Molecular: 571,08

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (dd, $J_1=7,5$ Hz, $J_2= 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1=7,0$ Hz, $J_2= 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,31 a 7,36 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,64 a 4,71 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,98 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,44 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm. MS m/z: 571,3 [M+1].

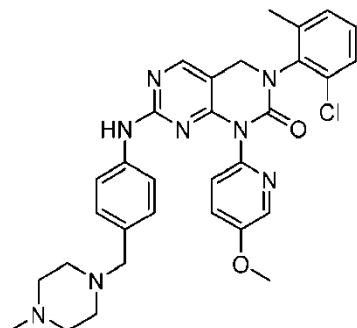
YKL-05-96 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 600,24

Peso Molecular: 601,11

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 a 7,35 (m, 2H), 7,12 (bs, 1H), 6,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,04 (bs, 1H), 4,64 a 4,71 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm. MS m/z: 601,3 [M+1].

5 YKL-05-97

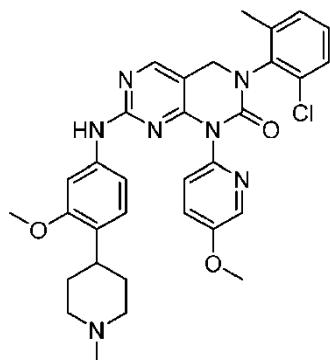


Masa Exacta: 584,24

Peso Molecular: 585,11

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32 a 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,67 a 4,74 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,34 (s, 4H), 2,25 a 2,46 (bs, 8H), 2,18 (s, 4H) ppm. MS m/z: 585,3 [M+1].

YKL-05-98 (Ejemplo de Referencia)

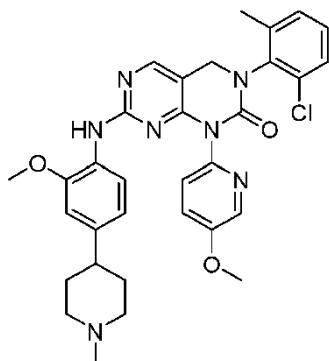


15 Masa Exacta: 599,24

Peso Molecular: 600,12

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,43 a 7,34 (m, 2H), 7,04 a 6,89 (m, 2H), 6,76 a 6,66 (m, 1H), 4,83 a 4,70 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 a 3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,95 a 2,81 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,86 a 1,65 (m, 4H). MS m/z: 600,3 [M+1].

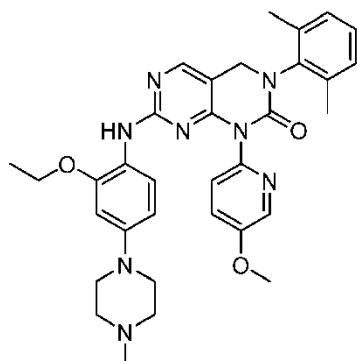
YKL-05-99 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 599,24

Peso Molecular: 600,12

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,30 a 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,69 a 4,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,37 a 2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 a 1,95 (m, 2H), 1,71 a 1,62 (m, 2H), 1,57 (qd, $J = 12,3, 3,7$ Hz, 2H). MS m/z: 600,3 [M+1].

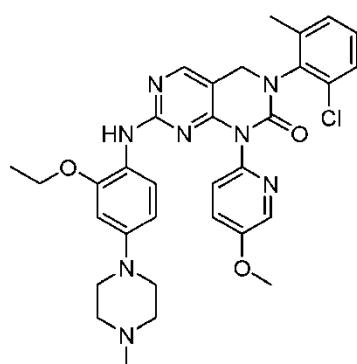
YKL-05-151 (Ejemplo de Referencia)

10

Masa Exacta: 594,31

Peso Molecular: 594,72

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 a 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,5$ Hz, 4H), 6,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,16 a 3,00 (m, 4H), 2,93 a 2,75 (m, 4H), 2,55 a 2,45 (m, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS m/z: 595,3 [M+1].

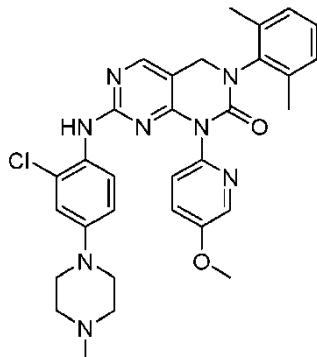
YKL-05-152 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 614,25

20 Peso Molecular: 615,13

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 a 7,50 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=6,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,30 a 7,20 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,71 a 4,54 (m, 2H), 3,97 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,10 a 2,94 (m, 4H), 2,67 a 2,49 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). MS m/z: 615,3 [M+1].

5 **YKL-05-153 (Ejemplo de Referencia)**

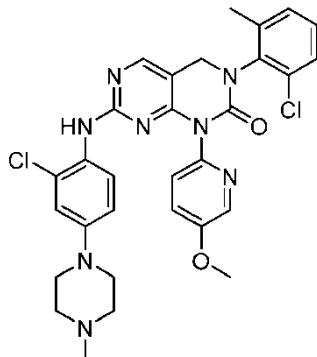


Masa Exacta: 584,24

Peso Molecular: 585,11

10 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,15 a 7,12 (m, 3H), 6,89 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,63 a 6,58 (m, 1H), 4,59 (d, $J=0,9$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,21 a 3,03 (m, 4H), 2,71 a 2,54 (m, 4H), 2,43 a 2,27 (m, 3H), 2,23 (s, 6H). MS m/z: 585,3 [M+1].

YKL-05-154 (Ejemplo de Referencia)

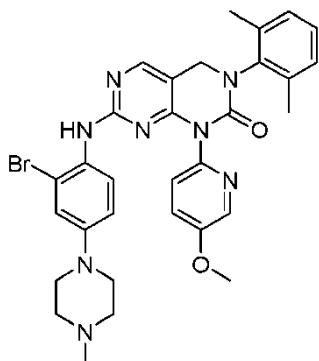


Masa Exacta: 604,19

15 Peso Molecular: 605,52

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,45 a 7,40 (m, 1H), 7,35 a 7,27 (m, 3H), 7,12 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,71 a 4,58 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20 a 3,03 (m, 4H), 2,70 a 2,51 (m, 4H), 2,37 a 2,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H). MS m/z: 605,2 [M+1].

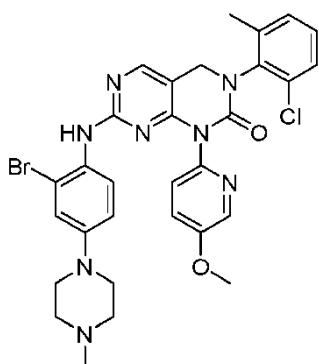
20 **YKL-05-155 (Ejemplo de Referencia)**



Masa Exacta: 628,19

Peso Molecular: 629,56

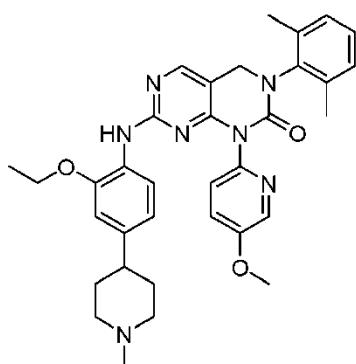
- 5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,17 a 7,10 (m, 4H), 7,04 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J=0,9$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,19 a 3,01 (m, 4H), 2,70 a 2,55 (m, 4H), 2,42 a 2,30 (m, 3H), 2,22 (s, 6H). MS m/z: 629,2 [M+1].

YKL-05-156 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 648,14

- 10 Peso Molecular: 649,98

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,45 a 7,40 (m, 1H), 7,34 a 7,27 (m, 3H), 7,10 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,73 a 4,58 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,17 a 3,00 (m, 4H), 2,57 a 2,49 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 a 2,23 (m, 3H). MS m/z: 649,2 [M+1].

15 YKL-05-163 (Ejemplo de Referencia)

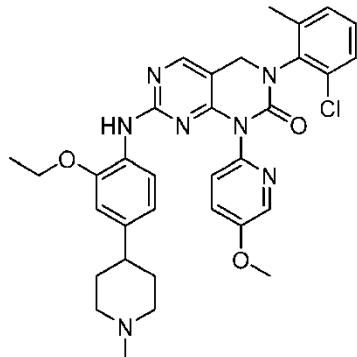
Masa Exacta: 593,31

Peso Molecular: 593,73

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 a 8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,37

(dd, $J = 8,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 a 7,07 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,28 a 3,20 (m, 4H), 2,78 a 2,46 (m, 5H), 2,19 (s, 6H), 1,81 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 1,74 a 1,57 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS m/z: 594,3 [M+1].

YKL-05-164(Ejemplo de Referencia)



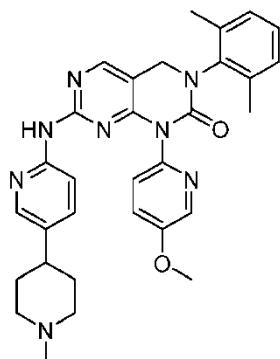
5

Masa Exacta: 613,26

Peso Molecular: 614,15

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 a 8,27 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,47 a 7,42 (m, 1H), 7,41 a 7,36 (m, 1H), 7,35 a 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,34 a 6,26 (m, 1H), 4,75 a 4,62 (m, 2H), 4,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 2,38 a 2,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 a 1,90 (m, 2H), 1,73 a 1,64 (m, 2H), 1,58 (qd, $J = 12,4, 3,8$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS m/z: 614,3 [M+1].

YKL-05-165 (Ejemplo de Referencia)

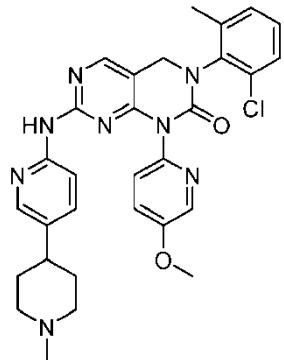


15 Masa Exacta: 550,28

Peso Molecular: 550,67

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,08 a 8,00 (m, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,21 a 7,12 (m, 4H), 7,07 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 a 2,85 (m, 2H), 2,46 a 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,15 a 1,95 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,63 a 1,54 (m, 2H). MS m/z: 551,3 [M+1].

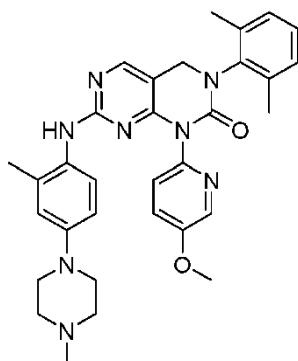
YKL-05-166 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 570,23

Peso Molecular: 571,08

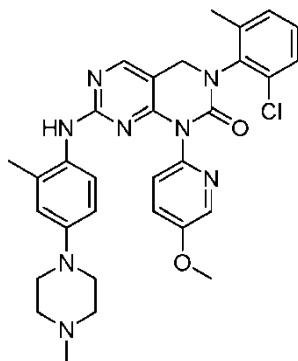
5 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,34 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,47 a 7,43 (m, 1H), 7,42 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,79 a 4,64 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 a 2,82 (m, 2H), 2,45 a 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 a 2,19 (m, 2H), 1,69 (d, *J*= 12,7 Hz, 3H), 1,64 a 1,53 (m, 2H). MS m/z: 571,3 [M+1].

YKL-05-178 (Ejemplo de Referencia)

10 Masa Exacta: 564,30

Peso Molecular: 564,69

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*= 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,19 a 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 6,49 a 6,39 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,09 a 2,96 (m, 4H), 2,29 a 2,23 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,04 (s, 3H). MS m/z: 565,3 [M+1].

15 **YKL-05-179 (Ejemplo de Referencia)**

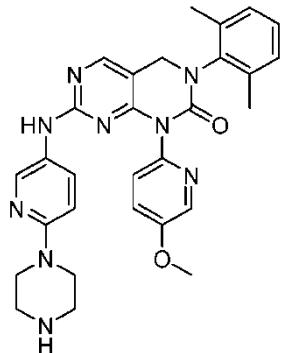
Masa Exacta: 584,24

Peso Molecular: 585,11

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*= 8,7, 3,1 Hz, 1H),

7,43 (dd, $J=7,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,35 a 7,26 (m, 3H), 6,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,48 a 6,40 (m, 1H), 4,70 a 4,54 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,08 a 2,96 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,27 a 2,22 (m, 4H), 2,04 (s, 3H). MS m/z: 585,3 [M+1].

YKL-05-180 (Ejemplo de Referencia)



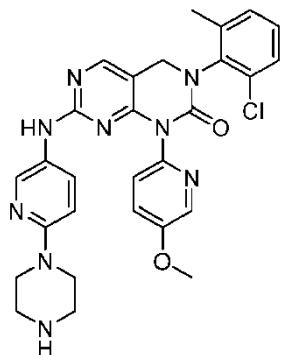
5

Masa Exacta: 537,26

Peso Molecular: 537,63

10 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,27 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,20 a 7,12 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,22 a 3,13 (m, 4H), 2,24 (s, 6H). MS m/z: 538,3 [M+1].

YKL-05-181 (Ejemplo de Referencia)

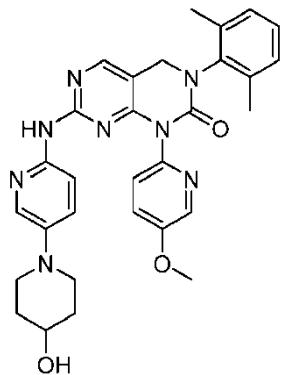


Masa Exacta: 557,21

Peso Molecular: 558,04

15 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,28 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=7,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,36 a 7,27 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,72 a 4,62 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 2,30 (s, 3H). MS m/z: 558,2 [M+1].

YKL-05-182 (Ejemplo de Referencia)

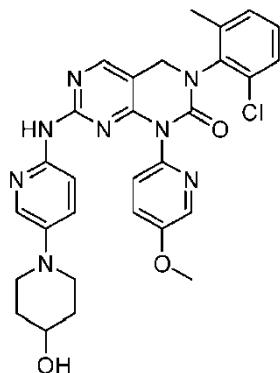


Masa Exacta: 552,26

Peso Molecular: 552,64

5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 a 7,12 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (tq, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,37 (dt, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H), 2,75 (ddd, J = 12,8, 10,0, 3,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,86 a 1,74 (m, 2H), 1,46 (dtd, J = 12,9, 9,4, 3,8 Hz, 2H). MS m/z: 553,3 [M+1].

YKL-05-183 (Ejemplo de Referencia)

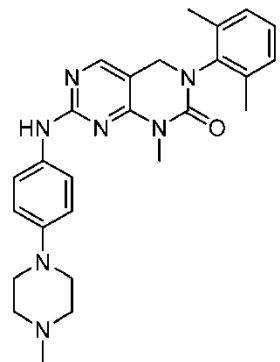


10 Masa Exacta: 552,26

Peso Molecular: 573,05

15 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 a 7,28 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,75 a 4,62 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (tt, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, J = 12,6, 4,6 Hz, 2H), 2,76 (ddd, J = 12,8, 10,1, 3,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,86 a 1,75 (m, 2H), 1,46 (dtd, J = 12,9, 9,3, 3,8 Hz, 2H). MS m/z: 573,2 [M+1].

YKL-06-029 (Ejemplo de Referencia)

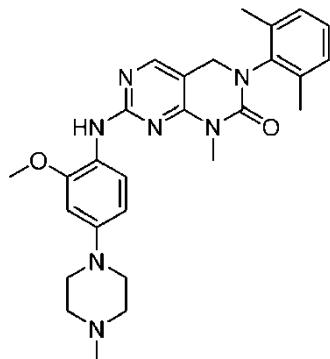


Masa Exacta: 457,26

20 Peso Molecular: 457,58

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,26 a 7,08 (m, 3H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,55 a 4,40 (m, 2H), 3,14 a 2,96 (m, 4H), 2,49 a 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). MS m/z: 458,3 [M+1].

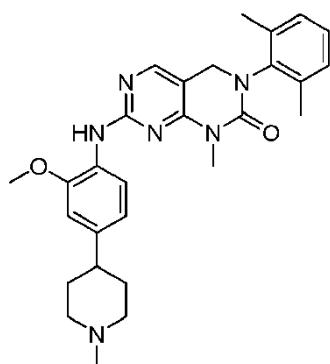
YKL-06-030 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 477,27

Peso Molecular: 487,61

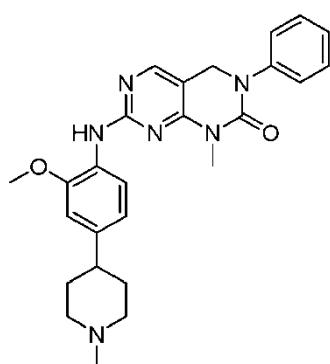
5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 a 7,10 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,53 a 4,41 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,18 a 3,06 (m, 4H), 2,49 a 2,42 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). MS m/z: 488,3 [M+1].

YKL-06-031 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 486,27

10 Peso Molecular: 486,62

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,26 a 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (dt, *J* = 11,8, 3,2 Hz, 2H), 2,51 (p, *J* = 1,9 Hz, 6H), 2,44 (tt, *J* = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,98 (td, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 2H), 1,81 a 1,62 (m, 4H). MS m/z: 487,3 [M+1].

15 YKL-06-033 (Ejemplo de Referencia)

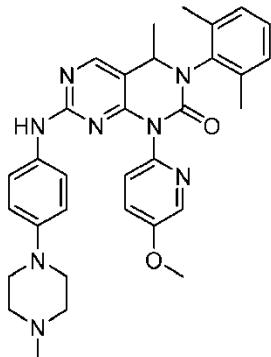
Masa Exacta: 458,24

Peso Molecular: 458,57

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 a 7,34 (m, 4H), 7,27 (td, *J* =

7,1, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,89 (dt, J = 12,0, 3,1 Hz, 2H), 2,44 (ddt, J = 11,7, 8,1, 4,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,82 a 1,63 (m, 4H). MS m/z: 459,3 [M+1].

YKL-06-038 (Ejemplo de Referencia)



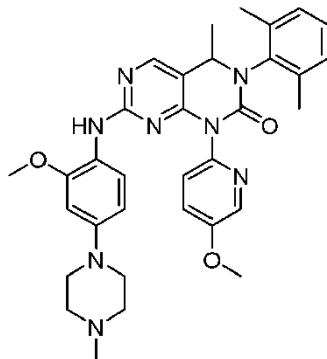
5

Masa Exacta: 564,30

Peso Molecular: 564,69

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,32 a 7,38 (m, 2H), 7,08 a 7,15 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,73 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,12 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm. MS m/z: 565,3 [M+1].

YKL-06-039 (Ejemplo de Referencia)

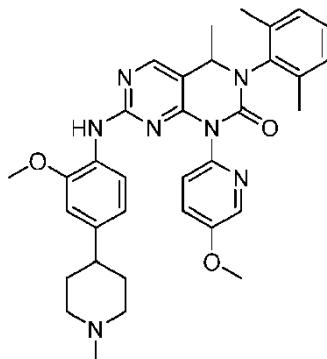


Masa Exacta: 594,31

Peso Molecular: 594,72

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,34 a 7,43 (m, 4H), 7,10 a 7,16 (m, 3H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 a 4,76 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/z: 595,3 [M+1].

YKL-06-040 (Ejemplo de Referencia)

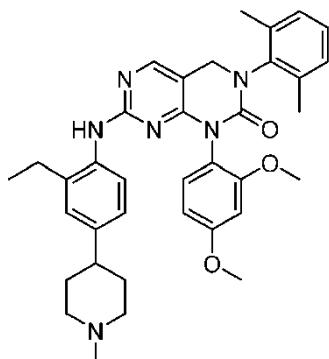


Masa Exacta: 593,31

Peso Molecular: 593,73

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 a 7,14 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,86 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,04 a 2,89 (m, 2H), 2,47 a 2,36 (m, 1H), 2,35 a 2,27 (m, 2H), 2,20 a 2,05 (m, 1H), 1,80 a 1,71 (m, 2H), 1,65 (qd, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). MS m/z: 594,3 [M+1].

YKL-06-044 (Ejemplo de Referencia)

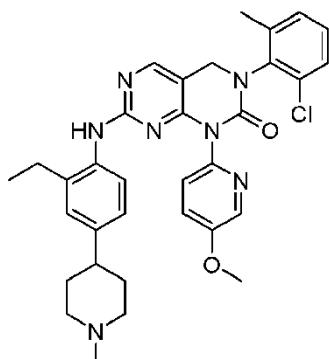


Masa Exacta: 606,33

10 Peso Molecular: 606,77

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,10 a 7,02 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,04 a 2,90 (m, 2H), 2,35 a 2,26 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,74 a 1,66 (m, 2H), 1,65 a 1,53 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS m/z: 607,4 [M+1].

15 **YKL-06-045 (Ejemplo de Referencia)**

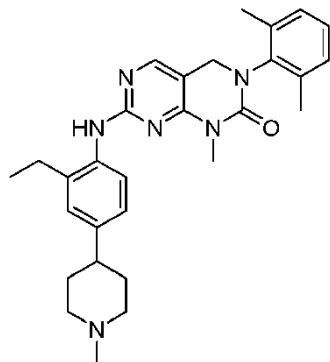


Masa Exacta: 597,26

Peso Molecular: 598,15

20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,29 a 7,21 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,64 a 4,51 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,35 a 2,26 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 a 1,92 (m, 2H), 1,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,55 (qd, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS m/z: 598,3 [M+1].

YKL-06-046 (Ejemplo de Referencia)

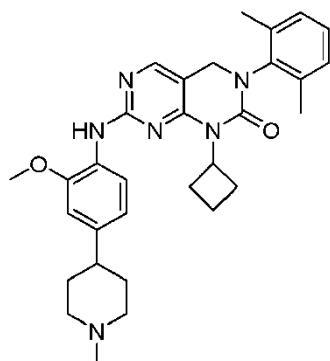


Masa Exacta: 484,30

Peso Molecular: 484,65

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,12 a 7,05 (m, 3H), 7,02 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,43 a 4,32 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,85 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,54 (q, $J= 7,6$ Hz, 2H), 2,40 a 2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,04 a 1,93 (m, 2H), 1,73 a 1,66 (m, 2H), 1,60 (qd, $J= 12,3, 3,8$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS m/z: 485,3 [M+1].

YKL-06-050 (Ejemplo de Referencia)

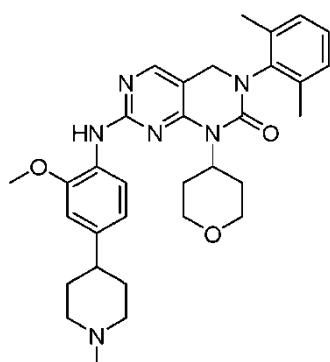


10 Masa Exacta: 526,31

Peso Molecular: 526,69

15 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,16 a 7,02 (m, 3H), 6,85 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,80 a 4,64 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 a 2,92 (m, 2H), 2,53 a 2,45 (m, 2H), 2,39 a 2,16 (m, 5H), 2,07 (s, 6H), 1,77 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,68 (qd, $J = 12,5, 3,3$ Hz, 2H), 1,59 (tt, $J = 10,0, 4,3$ Hz, 2H). MS m/z: 527,3 [M+1].

YKL-06-051 (Ejemplo de Referencia)

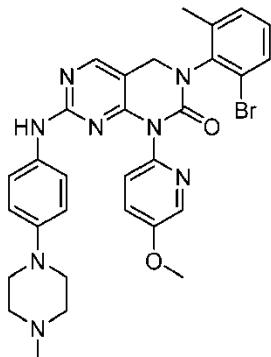


Masa Exacta: 556,32

Peso Molecular: 556,71

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 a 7,01 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,69 (tt, $J = 12,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,87 (dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,01 a 2,84 (m, 2H), 2,56 (qd, $J = 12,3, 4,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,79 a 1,61 (m, 4H), 1,57 a 1,45 (m, 2H). MS m/z: 557,3 [M+1].

5 **YKL-06-056 (Ejemplo de Referencia)**

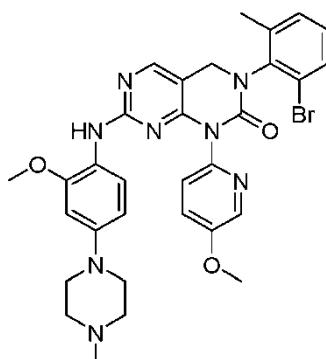


Masa Exacta: 614,18

Peso Molecular: 615,54

10 RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,33 a 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,07 a 7,14 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). MS m/z: 615,2 [M+1].

YKL-06-057 (Ejemplo de Referencia)

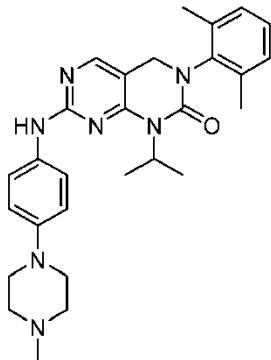


15 Masa Exacta: 644,19

Peso Molecular: 645,56

20 RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 a 7,40 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z: 645,2 [M+1].

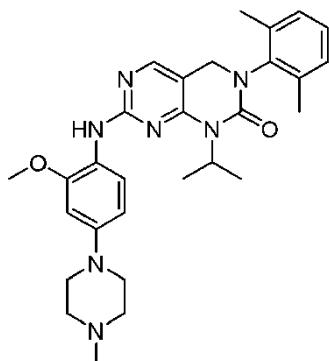
YKL-06-058 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 644,19

Peso Molecular: 485,64

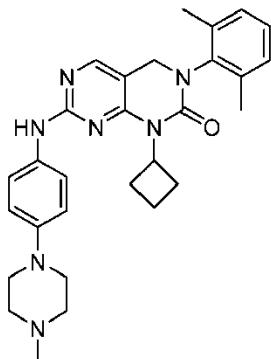
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,44 a 7,48 (m, 2H), 7,08 a 7,15 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,92 a 6,96 (m, 2H), 5,02 a 5,13 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 0,4$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). MS m/z: 486,3 [M+1].

YKL-06-059 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 515,30

- 10 Peso Molecular: 515,66

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 a 7,15 (m, 3H), 6,55 a 6,58 (m, 2H), 5,06 a 5,17 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). MS m/z: 516,3 [M+1].

YKL-06-060 (Ejemplo de Referencia)

15

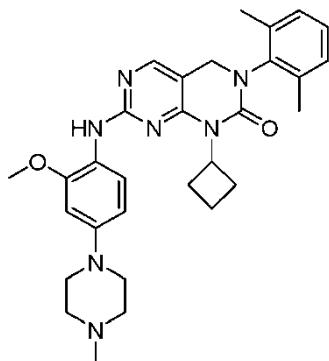
Masa Exacta: 497,29

Peso Molecular: 497,65

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,44 a 7,48 (m, 2H), 7,09 a 7,16 (m, 3H), 6,93 a 6,97 (m, 3H), 4,84 a 4,93 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,55 a 2,65 (m, 6H), 2,42 a 2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H),

1,71 a 1,85 (m, 2H). MS m/z: 498,3 [M+1].

YKL-06-061 (Ejemplo de Referencia)

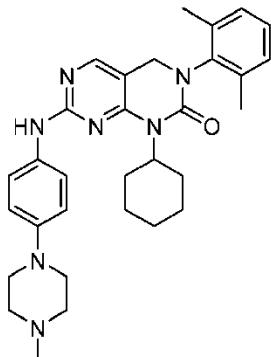


Masa Exacta: 644,19

5 Peso Molecular: 527,67

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 a 7,15 (m, 3H), 6,56 a 6,60 (m, 2H), 4,90 a 4,98 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,57 a 2,67 (m, 6H), 2,46 a 2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,74 a 1,88 (m, 2H). MS m/z: 528,3 [M+1].

YKL-06-062 (Ejemplo de Referencia)



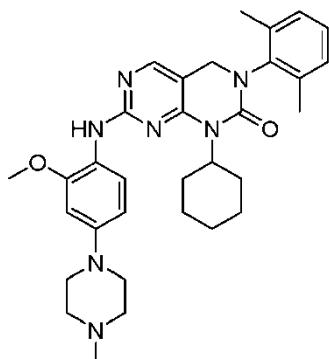
10

Masa Exacta: 525,32

Peso Molecular: 525,70

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,46 a 7,50 (m, 2H), 7,08 a 7,15 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,92 a 6,96 (m, 2H), 4,61 a 4,69 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,18 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,43 a 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,76 a 1,85 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,31 a 1,43 (m, 2H), 1,13 a 1,23 (m, 1H). MS m/z: 526,3 [M+1].

YKL-06-063 (Ejemplo de Referencia)



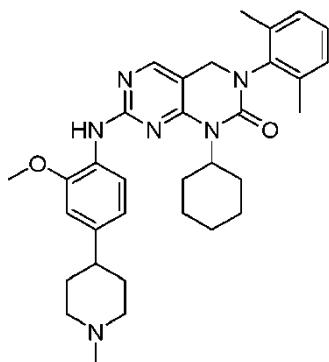
Masa Exacta: 555,33

Peso Molecular: 555,73

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,24(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 a 7,15 (m, 3H), 7,54 a 7,57 (m, 2H), 4,65 a 4,73 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,45 a 2,54 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80 a 1,88 (m, 4H), 1,69 (d, 1H), 1,35 a 1,45 (m, 2H), 1,17 a 1,27 (m, 1H). MS m/z: 556,3 [M+1].

5

YKL-06-064 (Ejemplo de Referencia)

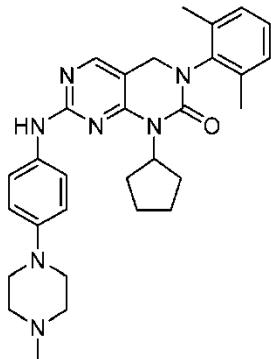


Masa Exacta: 554,34

Peso Molecular: 554,74

10 RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 a 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,48 (tt, $J = 11,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,49 a 2,41 (m, 1H), 2,32 (qd, $J = 12,6, 3,7$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,08 a 1,94 (m, 2H), 1,81 a 1,67 (m, 6H), 1,67 a 1,61 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,25 (d, $J = 12,8$ Hz, 4H), 1,07 a 0,95 (m, 2H). MS m/z: 555,3 [M+1].

15 **YKL-06-075 (Ejemplo de Referencia)**

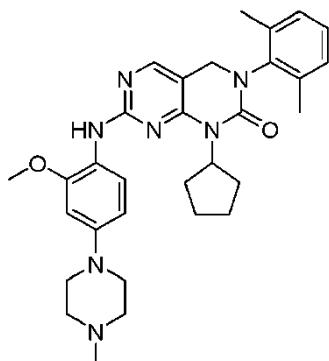


Masa Exacta: 511,31

Peso Molecular: 511,67

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,44 a 7,47 (m, 2H), 7,08 a 7,15 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 6,91 a 6,95 (m, 2H), 5,17 a 5,26 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,17 a 2,21 (m, 2H), 1,88 a 1,91 (m, 4H), 1,52 a 1,57 (m, 2H). MS m/z: 512,3 [M+1].

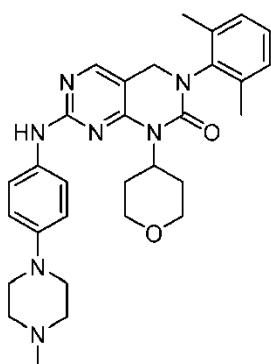
YKL-06-076 (Ejemplo de Referencia)



Masa Exacta: 541,32

Peso Molecular: 541,70

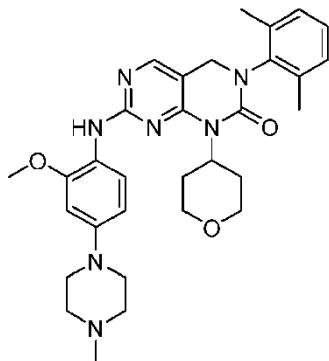
5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 a 7,15 (m, 3H), 6,56 (t, 2H), 5,22 a 5,31 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,19 a 2,27 (m, 2H), 1,92 a 2,00 (m, 4H), 1,74 a 1,88 (m, 2H). MS m/z: 542,3 [M+1].

YKL-06-077 (Ejemplo de Referencia)

Masa Exacta: 541,32

10 Peso Molecular: 527,67

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 a 7,16 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,87 a 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,07 a 4,11 (q, 2H), 3,50 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,90 a 3,00 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,67 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H). MS m/z: 528,3 [M+1].

YKL-06-078 (Ejemplo de Referencia)

15

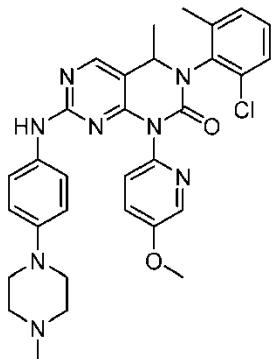
Masa Exacta: 557,31

Peso Molecular: 557,70

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,23 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 a 7,16 (m, 3H), 6,58 (t, 2H), 4,90 a 4,98 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,11 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 5,2$ Hz,

4H), 2,90 a 3,01 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,68 a 1,72 (m, 2H). MS m/z: 558,3 [M+1].

YKL-06-79 (Ejemplo de Referencia)

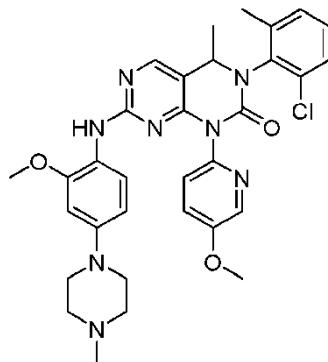


Masa Exacta: 584,24

5 Peso Molecular: 585,11

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,32 a 7,38 (m, 3H), 7,19 a 7,21 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,97 a 5,02 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,73H), 4,76 a 4,81 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,27H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,35 (t, 6H), 1,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H). MS m/z: 585,3 [M+1].

10 **YKL-06-080 (Ejemplo de Referencia)**

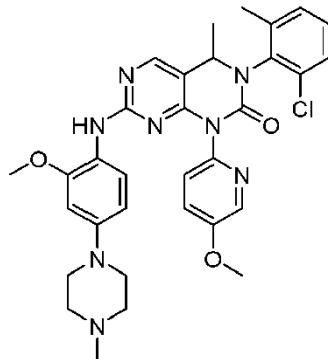


Masa Exacta: 614,25

Peso Molecular: 615,13

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,37 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,32 a 7,41 (m, 5H), 7,19 a 7,22 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,98 a 5,03 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS m/z: 615,3 [M+1].

YKL-06-080-1 (Ejemplo de Referencia)

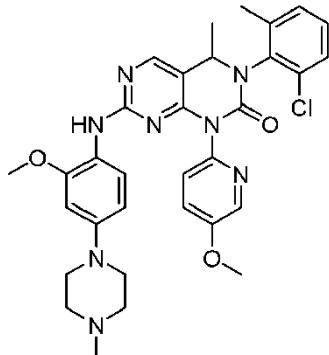


Masa Exacta: 614,25

Peso Molecular: 615,13

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32 a 7,41 (m, 5H), 7,19 a 7,22 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,80 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z: 615,3 [M+1].

5 **YKL-06-080-2 (Ejemplo de Referencia)**

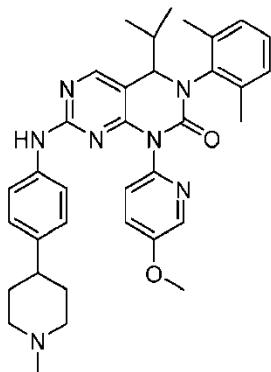


Masa Exacta: 614,25

Peso Molecular: 615,13

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,31 a 7,40 (m, 5H), 7,20 (t, 2H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,98 a 5,03 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS m/z: 615,3 [M+1].

YKL-06-081 (Ejemplo de Referencia)

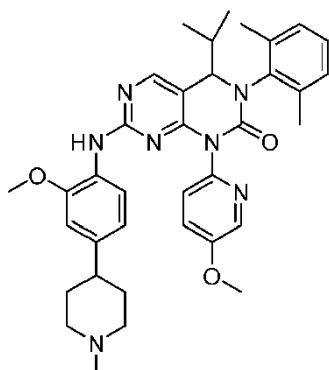


Masa Exacta: 591,33

15 Peso Molecular: 591,76

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 a 7,36 (m, 2H), 7,11 a 7,17 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,28 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 a 2,20 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS m/z: 592,4 [M+1].

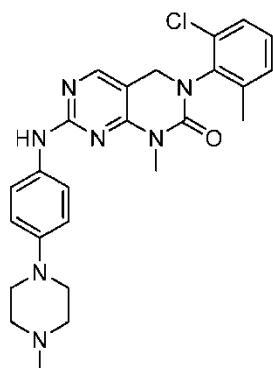
20 **YKL-06-082 (Ejemplo de Referencia)**



Masa Exacta: 621,34

Peso Molecular: 621,79

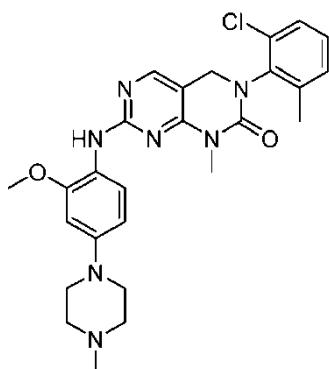
5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 a 7,41 (m, 4H), 7,11 a 7,17 (m, 3H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 a 2,22 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS m/z: 622,4 [M+1].

YKL-06-084 (Ejemplo de Referencia)

10 Masa Exacta: 477,20

Peso Molecular: 478,00

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,19 (t, 3H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,69 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS m/z: 478,2 [M+1].

15 YKL-06-085 (Ejemplo de Referencia)

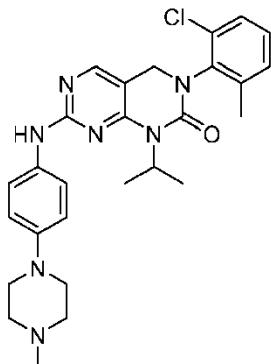
Masa Exacta: 507,21

Peso Molecular: 508,02

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 a 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, $J =$

4,8 Hz, 2H), 6,58 (t, 2H), 4,70 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS m/z: 508,2 [M+1].

YKL-06-086 (Ejemplo de Referencia)

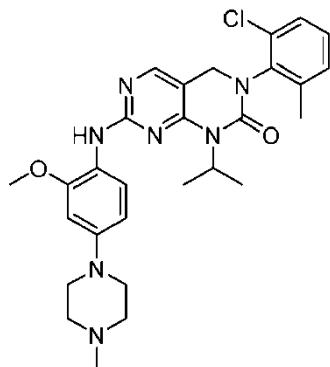


5 Masa Exacta: 505,24

Peso Molecular: 506,05

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 a 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,95 (t, 3H), 5,04 a 5,150 (m, 1H), 4,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,53 a 1,56 (m, 6H). MS m/z: 506,2 [M+1].

10 **YKL-06-087 (Ejemplo de Referencia)**

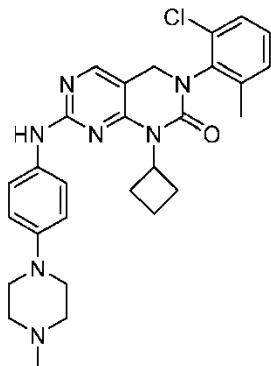


Masa Exacta: 535,25

Peso Molecular: 536,08

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 a 7,33 (q, 1H), 7,18 (t, 2H), 6,57 (t, 2H), 5,09 a 5,19 (m, 1H), 4,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,56 a 1,59 (m, 6H). MS m/z: 536,3 [M+1].

YKL-06-088 (Ejemplo de Referencia)

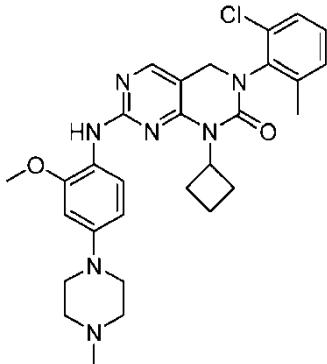


Masa Exacta: 517,24

Peso Molecular: 518,06

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,30 a 7,34 (m, 1H), 7,18 (q, 2H), 6,96 (t, 3H), 4,86 a 4,95 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,55 a 2,68 (m, 6H), 2,42 a 2,48 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,68 a 1,85 (m, 2H). MS m/z: 518,3 [M+1].

5 **YKL-06-089 (Ejemplo de Referencia)**

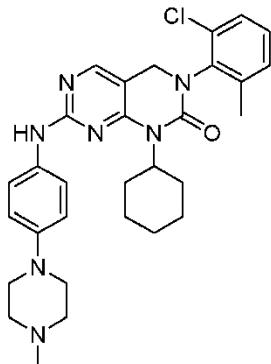


Masa Exacta: 547,25

Peso Molecular: 548,09

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 a 7,34 (m, 1H), 7,17 (q, 2H), 6,59 (t, 2H), 4,91 a 5,00 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,60 a 2,71 (m, 6H), 2,46 a 2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,72 a 1,86 (m, 2H). MS m/z: 548,3 [M+1].

YKL-06-090 (Ejemplo de Referencia)

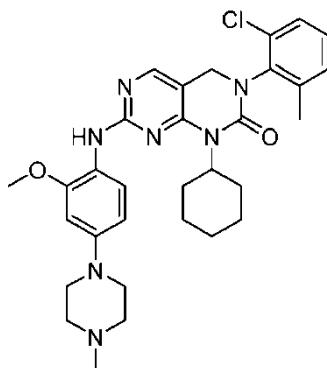


Masa Exacta: 545,27

15 Peso Molecular: 546,12

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,30 a 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,60 a 4,71 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,40 a 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,77 a 1,85 (m, 4H), 1,65 (d, 1H), 1,30 a 1,42 (m, 2H), 1,13 a 1,23 (m, 1H). MS m/z: 546,3 [M+1].

20 **YKL-06-091 (Ejemplo de Referencia)**



Masa Exacta: 575,28

Peso Molecular: 576,14

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 a 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,68 a 4,75 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,42 a 2,56 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80 a 1,88 (m, 4H), 1,68 (d, 1H), 1,34 a 1,46 (m, 2H), 1,18 a 1,27 (m, 1H). MS m/z: 576,3 [M+1]

Tabla 2. Porcentaje de actividad de los compuestos seleccionados contra SIK1, SIK2 y SIK3 (todos los compuestos fueron ensayados a $1\mu\text{M}$; todos los ensayos fueron llevados a cabo a K_m aproximado para ATP)

COMPUESTO	SIK1		SIK2	
	% DE ACTIVIDAD	DESV. EST.	% DE ACTIVIDAD	DESV. EST.
HG-11-143-01	7.9	7.9	4.3	4.3
HG-11-23-01	12.5	10.5	7.0	1.5
HG-11-139-02	36.0	5.5	32.8	3.0
HG-11-139-01	15.3	13.0	2.1	0.6
HG-11-137-01	12.9	10.1	1.4	0.7
HG-11-136-01	19.1	18.2	2.8	1.4
GNF-7	12.0	9.7	27.4	0.7
SIK3				
COMPUESTO	% DE ACTIVIDAD	DESV. EST.		
HG-11-143-01	9.3	0.2		
HG-11-139-01	7.5	1.1		
HG-11-137-01	8.6	1.8		
HG-11-136-01	9	0.5		

10

Tabla 3. Selectividad de compuestos seleccionados contra diferentes clases de quinasas

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
Concentración del Compuesto (μM)	1 μM
AAK1	13
ABL1(E255K) fosforilado	0,4
ABL1(F317I)-no fosforilado	0
ABL1(F317I) fosforilado	1,3
ABL1(F317L)-no fosforilado	0
ABL1(F317L) fosforilado	1,8

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
ABL1(H396P)-no fosforilado	0
ABL1(H396P) fosforilado	0
ABL1(M351T) fosforilado	0,55
ABL1(Q252H)-no fosforilado	0
ABL1(Q252H) fosforilado	0,25
ABL1(T315I)-no fosforilado	0
ABL1(T315I) fosforilado	1,2
ABL1(Y253F) fosforilado	0,15
ABL1-no fosforilado	0
ABL1-fosforilado	0
ABL2	0,35
ACVR1	2,8
ACVR1B	9,6
ACVR2A	5
ACVR2B	3,2
ACVRL1	16
ADCK3	38
ADCK4	44
AKT1	100
AKT2	100
AKT3	100
ALK	1,6
ALK(C1156Y)	12
ALK(L1196M)	8,2
AMPK-alfa1	33
AMPK-alfa2	30
ANKK1	68
ARK5	8,2
ASK1	100
ASK2	46
AURKA	0
AURKB	26
AURKC	33
AXL	25
BIKE	8,8
BLK	0,1
BMPR1A	4,6
BMPR1B	0
BMPR2	77
BMX	3
BRAF	26
BRAF(V600E)	13
BRK	0,45
BRSK1	100

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
BRSK2	91
BTK	0,05
BUB1	100
CAMK1	82
CAMK1D	68
CAMK1G	95
CAMK2A	93
CAMK2B	90
CAMK2D	100
CAMK2G	100
CAMK4	100
CAMKK1	94
CAMKK2	100
CASK	54
CDC2L1	79
CDC2L2	83
CDC2L5	65
CDK11	89
CDK2	97
CDK3	100
CDK4-ciclinaD1	9
CDK4-ciclinaD3	26
CDK5	100
CDK7	60
CDK8	100
CDK9	91
CDKL1	84
CDKL2	14
CDKL3	58
CDKL5	98
CHEK1	82
CHEK2	46
CIT	58
CLK1	19
CLK2	35
CLK3	78
CLK4	33
CSF1R	0,35
CSF1R-autoinhibido	1
CSK	0,3
CSNK1A1	100
CSNK1A1L	97
CSNK1D	100
CSNK1E	59

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
CSNK1G1	92
CSNK1G2	100
CSNK1G3	84
CSNK2A1	1,9
CSNK2A2	0,05
CTK	33
DAPK1	63
DAPK2	88
DAPK3	63
DCAMKL1	51
DCAMKL2	88
DCAMKL3	77
DDR1	0,3
DDR2	1,6
DLK	6,6
DMPK	88
DMPK2	1,6
DRAK1	96
DRAK2	100
DYRK1A	30
DYRK1B	60
DYRK2	5
EGFR	0,7
EGFR(E746-A750del)	1,8
EGFR(G719C)	0,1
EGFR(G719S)	0,2
EGFR(L747-E749del, A750P)	0,35
EGFR(L747-S752del, P753S)	0,95
EGFR(L747-T751del, Sins)	0,3
EGFR(L858R)	0,1
EGFR(L858R,T790M)	1,7
EGFR(L861Q)	0
EGFR(S752-I759del)	4,2
EGFR(T790M)	0,7
EIF2AK1	93
EPHA1	0
EPHA2	0,6
EPHA3	0,8
EPHA4	0
EPHA5	0,6
EPHA6	0,2
EPHA7	72
EPHA8	0,9
EPHB1	0,3

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
EPHB2	0
EPHB3	0
EPHB4	0
EPHB6	0,7
ERBB2	0
ERBB3	0
ERBB4	0,2
ERK1	100
ERK2	96
ERK3	81
ERK4	95
ERK5	84
ERK8	88
ERN1	13
FAK	24
FER	0,1
FES	0
FGFR1	0,15
FGFR2	0,8
FGFR3	0,95
FGFR3(G697C)	1,4
FGFR4	2
FGR	0
FLT1	5,2
FLT3	34
FLT3(D835H)	16
FLT3(D835Y)	14
FLT3(ITD)	57
FLT3(K663Q)	31
FLT3(N841I)	11
FLT3(R834Q)	48
FLT3-autoinhibido	66
FLT4	6,6
FRK	0,05
FYN	0,35
GAK	6,8
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	0,75
GRK1	77
GRK4	26
GRK7	96
αK3A	100
GSK3B	100
HASPIN	92
HCK	0,05

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
HTPK1	3,8
HIPK2	0,95
HIPK3	2,6
HIPK4	51
HPK1	0,95
HUNK	28
ICK	61
IGF1R	100
IKK-alfa	99
IKK-beta	80
IKK-epsilon	47
INSR	48
INSRR	100
IRAK1	4,4
IRAK3	38
IRAK4	49
ITK	66
JAK1(dominio JH1--catalítico)	57
JAK1(dominio JH2-pseudoquinasa)	8,1
JAK2(dominio JH1--catalítico)	0,75
JAK3(dominio JH1--catalítico)	0
JNK1	23
JNK2	20
JNK3	32
KIT	0
KIT(A829P)	3,6
KIT(D816H)	6
KIT(D816V)	0,2
KIT(L576P)	0
KIT(V559D)	0
KIT(V559D,T670I)	55
KIT(V559D,V654A)	2,2
KIT-autoinhibido	0,35
LATS1	100
LATS2	60
LCK	0,05
LIMK1	0,05
LIMK2	0
LKB1	69
LOK	0
LRRK2	21
LRRK2(G2019S)	6,6
LTK	18
LYN	0

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
LZK	4
MAK	100
MAP3K1	73
MAP3K15	40
MAP3K2	0,05
MAP3K3	0,1
MAP3K4	16
MAP4K2	0,3
MAP4K3	1,8
MAP4K4	17
MAP4K5	0,3
MAPKAPK2	100
MAPKAPK5	96
MARK1	5,1
MARK2	3,7
MARK3	1,6
MARK4	32
MAST1	62
MEK1	0,55
MEK2	0,2
MEK3	6,4
MEK4	48
MEK5	0,1
MEK6	30
MELK	36
MERTK	5,6
MET	66
MET(M1250T)	46
MET(Y1235D)	61
MINK	2,8
MKK7	80
MKNK1	85
MKNK2	99
MLCK	100
MLK1	6
MLK2	11
MLK3	28
MRCKA	99
MRCKB	38
MST1	2,1
MST1R	100
MST2	0,75
MST3	4,6
MST4	2,8

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
MTOR	83
MUSK	86
MYLK	86
MYLK2	81
MYLK4	60
MYO3A	40
MYO3B	29
NDR1	46
NDR2	28
NEK1	88
NEK10	9,6
NEK11	21
NEK2	75
NEK3	39
NEK4	100
NEK5	98
NEK6	100
NEK7	100
NEK9	81
NIK	36
NIM1	42
NLK	7,6
OSR1	49
p38-alfa	1
p38-beta	3,1
p38-delta	100
p38-gamma	91
PAK1	3,7
PAK2	61
PAK3	11
PAK4	34
PAK6	37
PAK7	1,3
PCTK1	73
PCTK2	91
PCTK3	100
PDGFRA	0,5
PDGFRB	0
PDPK1	100
PFCDPK1(P.falciparum)	0,1
PFPK5(P.falciparum)	96
PFTAIRE2	78
PFTK1	100
PHKG1	100

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
PHKG2	93
PIK3C2B	0,55
PIK3C2G	87
PIK3CA	100
PIK3CA(C420R)	69
PIK3CA(E542K)	88
PIK3CA(E545A)	69
PIK3CA(E545K)	98
PIK3CA(H1047L)	96
PIK3CA(H1047Y)	63
PIK3CA(I800L)	94
PIK3CA(M1043I)	64
PIK3CA(Q546K)	94
PIK3CB	92
PIK3CD	72
PIK3CG	77
PIK4CB	63
PIM1	100
PIM2	100
PIM3	90
PIP5K1A	14
PIP5K1C	70
PIP5K2B	27
PIP5K2C	100
PKAC-alfa	85
PKAC-beta	66
PKMYT1	42
PKN1	95
PKN2	94
PKNB(M.tuberculosis)	6,6
PLK1	60
PLK2	21
PLK3	31
PLK4	18
PRKCD	94
PRKCE	61
PRKCH	100
PRKCI	63
PRKCQ	80
PRKD1	3,6
PRKD2	3,6
PRKD3	5,4
PRKG1	100
PRKG2	92

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
PRKR	73
PRKX	100
PRP4	100
PYK2	15
QSK	0,25
RAF1	93
RET	0
RET(M918T)	0,05
RET(V804L)	24
RET(V804M)	7,6
RIOK1	9,2
RIOK2	87
RIOK3	25
RIPK1	35
RIPK2	0,1
RIPK4	55
RIPK5	2,8
ROCK1	81
ROCK2	89
ROS1	63
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal)	79
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal)	90
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal)	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal)	80
RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal)	48
RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal)	9,7
RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal)	12
RSK2(Kin.Dom.2-C-terminal)	51
RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal)	40
RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal)	67
RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal)	39
RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal)	4
S6K1	72
SBK1	6,6
SGK	63
SgK110	8,6
SGK2	76
SGK3	77
SIK	0,9
SIK2	6,1
SLK	0,1
SNARK	0,4
SNRK	91
SRC	0,15

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
SRMS	0
SRPK1	16
SRPK2	93
SRPK3	70
STK16	5,6
STK33	24
STK35	49
STK36	0
STK39	28
SYK	1,2
TAK1	11
TAOK1	1
TAOK2	0
TAOK3	1,8
TBK1	37
TEC	2,6
TESK1	0
TGFBR1	33
TGFBR2	38
TIE1	30
TIE2	0,75
TLK1	76
TLK2	92
TNIK	2,8
TNK1	0,9
TNK2	0,15
TNNI3K	3,6
TRKA	41
TRKB	63
TRKC	71
TRPM6	69
TSSK1B	50
TTK	47
TXK	0,25
TYK2(dominio JH1--catalítico)	5,6
TYK2(dominio JH2-pseudoquinasa)	1,2
TYRO3	1,6
ULK1	3,2
ULK2	2,2
ULK3	2
VEGFR2	1,8
VRK2	86
WEE1	69
WEE2	82

ES 2 920 823 T3

Símbolo del Gen KINOMEscan	HG-11-136-01 GRIS779
WNK1	89
WNK3	50
YANK1	0,2
YANK2	1,8
YANK3	32
SI	0,05
YSK1	19
YSK4	0,4
ZAK	1,2
ZAP70	25

Tabla 4. Compuestos seleccionados y datos de ensayos biológicos

Compuesto								Enzima (μ M)	Enzima a 1μ M (%) de actividad				
Modo de Datos	Modo qAC 50	qAC50 (M)	Modo de pérdida de viabilidad	datos de viabilidad	modo AC 50 de pérdida de viabilidad	Pérdida de viabilidad AC40 (M)	Pérdida de viabilidad	SIK 1	SIK 2	SIK 3	SIK 1	SIK 2	SIK 3
HG-11-23-01	decreciente (superactivo)	<	5,00E-08	decreciente	=	1,06E-07						12,5	7
HG-11-136-01	decreciente	=	1,71E-07	decreciente	=		9,70E-08					19,1	2,8
HG-11-137-01	creciente	=	4,66E-07	decreciente	=		6,96E-06					12,9	1,4
HG-11-139-01	creciente (superactivo)	<	5,00E-08	decreciente	=		8,91E-06					15,3	2,1
HG-11-139-02	creciente (débilmente activo)	>	2,60E-05	inactivo	>		1,00E-05					7,9	4,3
HG-11-143-01	decreciente	=	4,69E-07	indefinido	-		-					7,9	9,3

Tabla 5. Valores IC_{50} de los compuestos ejemplares descritos en la presente memoria en el ensayo de inhibición de SIK2

Compuesto	SIK2 IC_{50} (nM)
YKL-05-95	6 + 3
YKL-05-96	34 ± 14
YKL-05-99	40 ± 25

Referencias

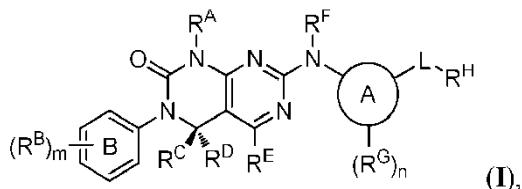
- 5 1. Altarejos, J. Y., y Montminy, M. (2011) *CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals*. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 141 a 151.
- 10 2. Patel, K., Foretz, M., Marion, A., Campbell, D. G., Gourlay, R., Boudaba, N., Tournier, E., Titchenell, P., Peggie, M., Deak, M., Wan, M., Kaestner, K. H., Goransson, O., Viollet, B., Gray, N. S., Birnbaum, M. J., Sutherland, C., y Sakamoto, K. (2014) *The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver*, *Nat. Commun.*, 5.
- 15 3. Park, J., Yoon, Y. S., Han, H. S., Kim, Y. H., Ogawa, Y., Park, K. G., Lee, C. H., Kim, S. T. y Koo, S. H. (2014) *SIK2 Is Critical in the Regulation of Lipid Homeostasis and Adipogenesis In Vivo*. *Diabetes*, 63, 3659 a 3673.
4. Henriksson, E., Sall, J., Gormand, A., Wasserstrom, S., Morrice, N. A., Fritzen, A. M., Foretz, M., Campbell, D. G., Sakamoto, K., Ekelund, M., Degerman, E., Stenkula, K. G., y Goransson, O. (2015) *SIK2 regulates CRTCs, HDAC4 and glucose uptake in adipocytes*. *J. Cell Sci.*, 128, 472 a 486.

Equivalencias y ámbito de aplicación

- En las reivindicaciones, los artículos tales como “un”, “una”, “el” y “la” pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, empleado en, o de otra manera relevante para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otra manera relevantes para un producto o proceso dado.
- 25 También se observa que los términos “que comprende” y “que contiene” tienen la intención de ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se indican intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente por el contexto y la comprensión de los expertos en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier sub-intervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.
- 30

REIVINDICACIONES

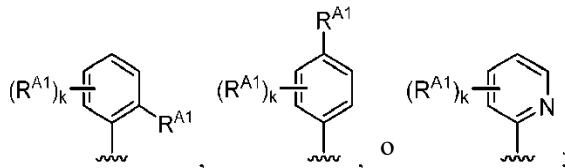
1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,
en la que:

5

R^A es



cada caso de R^{A1} es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂;

10

cada caso de R^a es independientemente hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre;

15

cada caso de R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20

k es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada caso de R^b es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂;

25

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^c es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

30

R^d es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^e es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^f es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

El Anillo A es fenilo, pirazol o piridinilo;

35

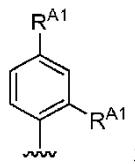
cada caso de R^g es independientemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -OR^a, -N(R^b)₂, -SR^a, -CN, -SCN, -C(=NR^b)R^a, -C(=NR^b)OR^a, -C(=NR^b)N(R^b)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^b)₂, -NO₂, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^a, -NR^bC(=O)N(R^b)₂, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, u -OC(=O)N(R^b)₂;

n es 0, 1, 2, 3 o 4, de acuerdo con lo permitido por la valencia;

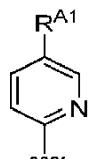
40

L es -CH₂-; y
 R^h es heterociclico sustituido o no sustituido o -N(R^c)₂, en la que cada caso de R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno, u opcionalmente dos casos de R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

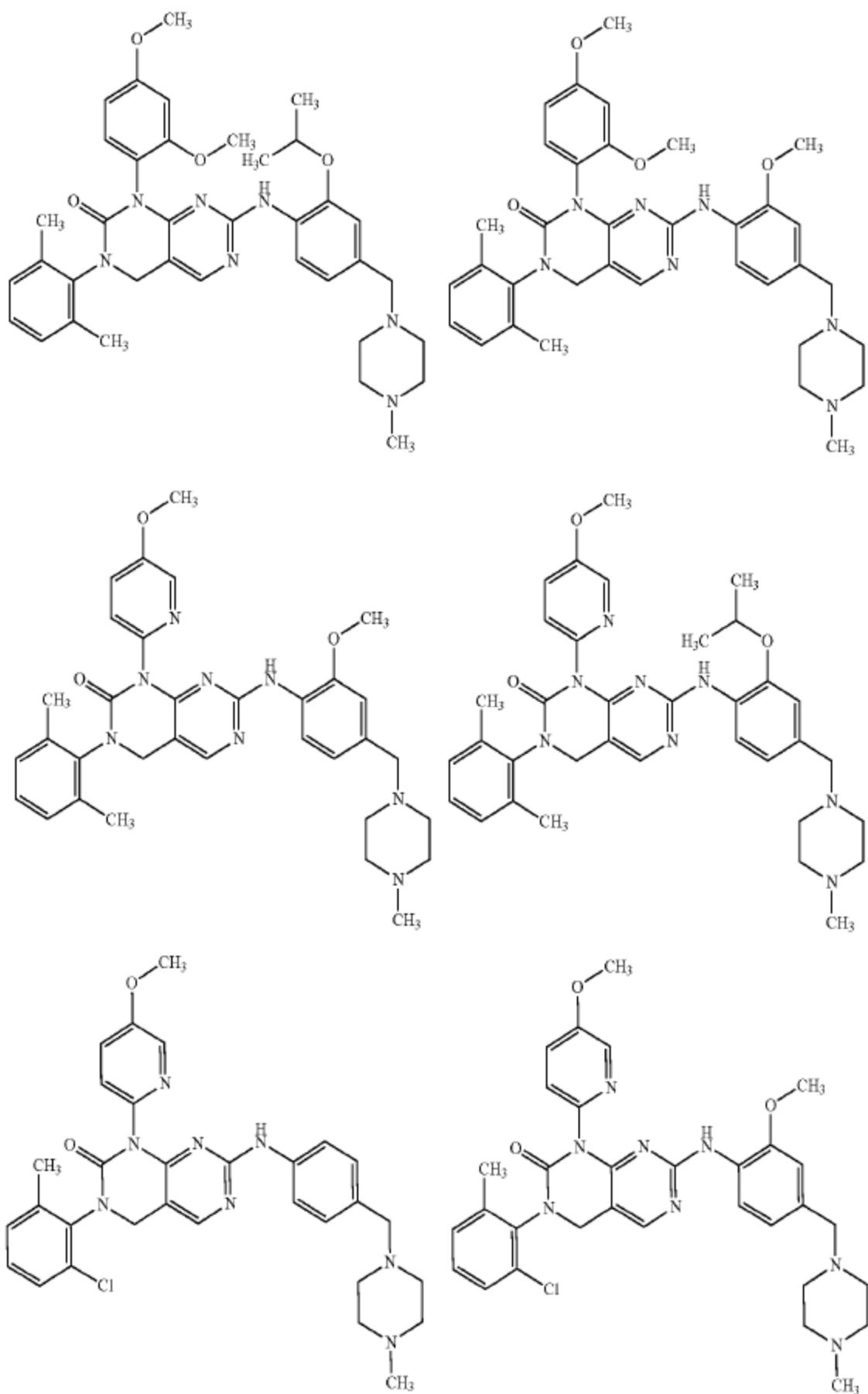
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que R^a es

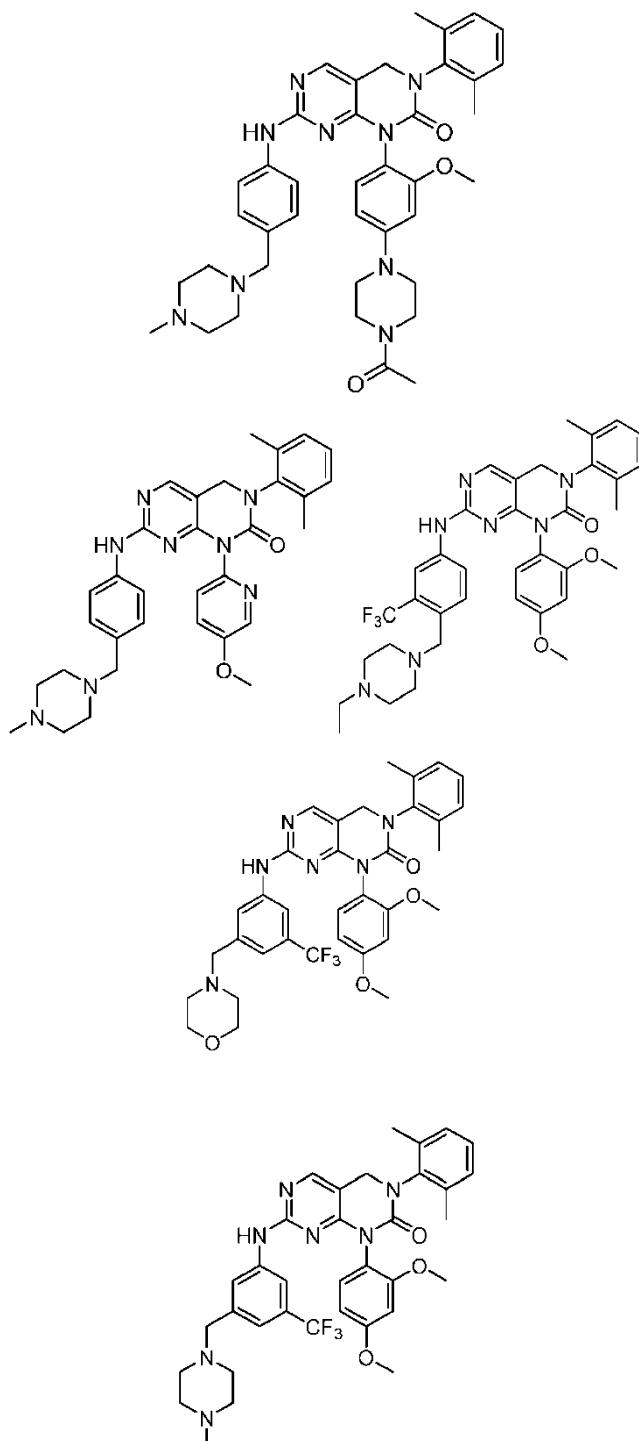


o
en la que R^A es



- 5 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que R^B es halógeno o metilo no sustituido.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que el Anillo A es fenilo.
- 10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que el RH es un heterociclo sustituido o no sustituido, preferentemente en el que el RH es un tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, un piperidinilo sustituido o no sustituido, un morfolinilo sustituido o no sustituido, o un piperazinilo sustituido o no sustituido.
- 15 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que R^C es hidrógeno.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en la que R^D es hidrógeno.
- 20 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que R^E es hidrógeno.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que R^F es hidrógeno, preferentemente en el que R^C, R^D, R^E y R^F son cada uno hidrógeno.
- 25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en el que al menos un caso de R^G es un alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, preferentemente en el que al menos un caso de R^G es metilo no sustituido, etilo no sustituido o -CF₃; y/o en el que al menos un caso de R^G es halógeno, preferentemente en el que al menos un caso de R^G es Br, Cl o F; y/o en el que al menos un caso de R^G es -OR^a, en el que R^a es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente en el que al menos un caso de R^G es -OMe, -OEt, u -O(iPr); y/o en el que al menos un caso de R^G es morfolinilo sustituido o no sustituido, o piperazinilo sustituido o no sustituido, preferentemente en el que al menos un caso de R^G es de la fórmula:
- 30 o
- ⠑—N(=O)c1ccccc1—;
- y/o en la que n es 0, 1 o 2.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la fórmula:





o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y opcionalmente un excipiente aceptable para uso farmacéutico;

10 opcionalmente, la composición farmacéutica además comprende un agente farmacéutico adicional, preferentemente en el que el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de la quinasa, más preferentemente, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de la quinasa inducible por sal (SIK), más preferentemente, el agente farmacéutico adicional es un inhibidor de la quinasa 2 inducible por sal (SIK2).

15 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite de acuerdo con la reivindicación 13,

- 5 en el que la enfermedad es una enfermedad genética, o
 en el que la enfermedad es una enfermedad proliferativa, o
 en el que la enfermedad es el cáncer, o
 en el que la enfermedad es una neoplasia benigna, o
 en el que la enfermedad es la angiogénesis patológica, o
 en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, o
10 en el que la enfermedad es un trastorno musculoesquelético, o
 en el que la enfermedad es una enfermedad autoinmune, o
 en el que la enfermedad es una enfermedad hematológica, o
 en el que la enfermedad es una enfermedad neurológica, o
 en el que la enfermedad es una afección dolorosa, o
15 en el que la enfermedad es un trastorno psiquiátrico, o
 en el que la enfermedad es un trastorno metabólico; y/o
 en el que el sujeto es un ser humano.

15. El compuesto, la sal aceptable para uso farmacéutico o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en la que la enfermedad es una dermatosis inflamatoria o una enfermedad inflamatoria ocular.