

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 827**

51 Int. Cl.:

C07D 311/68	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61P 25/14	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	
C07D 513/04	(2006.01)	
C07D 519/00	(2006.01)	
A61K 31/473	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10781455 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2493871**

54 Título: **Nuevos derivados de oximas y su uso como moduladores alostéricos de los receptores del glutamato metabotrópico**

30 Prioridad:

30.10.2009 EP 09360049

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

18.11.2014

73 Titular/es:

**DOMAIN THERAPEUTICS (50.0%)
Bioparc Boulevard Sébastien Brandt
67400 Illkirch Graffenstaden , FR y
PRESTWICK CHEMICAL SAS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHANN, STEPHAN;
MAYER, STANISLAS;
MORICE, CHRISTOPHE y
GIETHLEN, BRUNO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 522 827 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de oximas y su uso como moduladores alostéricos de los receptores del glutamato metabotrópico

5 La presente invención proporciona nuevos derivados de oximas de la fórmula general (I), composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de dolencias asociadas con la señalización y/o las funciones y/o los estados glutamatergicos alterados, que se pueden ver afectadas por la alteración del nivel o la señalización del glutamato en mamíferos, tal como se define en las reivindicaciones. La presente invención proporciona además nuevos derivados de oximas de la fórmula general (I) que consisten en moduladores de los receptores del sistema nervioso sensibles a glutamato, lo que los convierte en particularmente adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos agudos y crónicos. En realizaciones particulares, los nuevos derivados de oximas de la invención son moduladores de los receptores del glutamato metabotrópico (mGluR). La invención proporciona además moduladores alostéricos positivos de los mGluR y de forma más específica moduladores alostéricos positivos de los mGluR4.

15 Se ha demostrado que las rutas glutamatergicas están claramente implicadas en la fisiopatología de numerosos daños y lesiones neuronales. Muchos trastornos del sistema nervioso incluyendo la epilepsia y los procesos degenerativos crónicos o agudos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (Mattson MP., *Neuromolecular Med.*, 3(2), 65-94, 2003), pero también la demencia inducida por SIDA, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, retinopatía, ictus, isquemia, hipoxia, hipoglucemia y diversas lesiones cerebrales traumáticas, implican la muerte de neuronas producida por un desequilibrio en los niveles de glutamato. Se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por fármacos, por ejemplo, los efectos neurotóxicos de la metanfetamina (METH) sobre las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado, podrían realmente estar mediadas por una estimulación excesiva de los receptores del glutamato (Stephans SE y Yamamoto BK, *Synapse* 17(3), 203-9, 1994). Se han observado también efectos de tipo antidepressivo y ansiolítico de los compuestos que actúan sobre el glutamato en ratones, lo que sugiere que la transmisión glutamatergica está implicada en la patofisiología de los trastornos afectivos tales como la depresión mayor, la esquizofrenia y la ansiedad (Palucha A et al., *Pharmacol. Ther.* 115(1), 116-47, 2007; Cryan JF et al., *Eur. J. Neurosci.* 17(11), 2409-17, 2003; Conn PJ et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 30(1), 25-31, 2009). En consecuencia, cualquier compuesto que pueda modular la señalización o función glutamatergica constituiría un compuesto terapéutico prometedor para muchos trastornos del sistema nervioso.

20 Además, los compuestos que modulan el nivel o la señalización del glutamato pueden ser de gran valor terapéutico para las enfermedades y/o trastornos no mediados directamente por los niveles de glutamato y/o por el funcionamiento incorrecto de los receptores del glutamato, pero que podrían verse afectados por la alteración de los niveles o la señalización del glutamato.

25 En el sistema nervioso central (SNC), L-glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador y se denomina aminoácido excitador (EAA), y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor. El equilibrio entre excitación e inhibición es de máxima importancia para las funciones del SNC, y las disfunciones de cualquiera de los dos pueden estar relacionadas con diversos trastornos neurológicos.

30 El glutamato se distribuye de forma ubicua en el sistema nervioso en elevadas concentraciones, especialmente en el cerebro y en la médula espinal de los mamíferos, donde actúa en varias sinapsis excitadoras que están implicadas de esta forma en virtualmente todas las funciones fisiológicas tal como el control motor, la visión, el control central del corazón, los procesos de aprendizaje y de memoria. Sin embargo, un gran número de estudios han establecido que la comunicación celular que implica el glutamato puede conducir también a un mecanismo de destrucción celular. Esta combinación de actividades neuroexcitadoras y propiedades neurotóxicas se denomina excitotoxicidad.

35 Glutamato funciona a través de dos clases de receptores (Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000). La primera clase de receptores del glutamato se acopla directamente con la apertura de los canales catiónicos en la membrana celular de las neuronas. Por tanto, se denominan receptores del glutamato ionotrópicos (IGluR). Los IGluR se dividen en tres subtipos, que se denominan de acuerdo con la acción de despolarización de sus agonistas selectivos: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), y ácido kaínico (KA). La segunda clase de receptor de glutamato consiste en receptores acoplados a la proteína G (GPCR) denominados receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR). Estos mGluR se localizan pre y post-sinápticamente. Están acoplados a sistemas múltiples de segundos mensajeros y su papel es regular la actividad de los canales iónicos o las enzimas produciendo segundos mensajeros mediante la unión de proteínas G al GTP (Conn PJ y Pin JP., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 205-37, 1997). Aunque por lo general no están implicados en la transmisión sináptica rápida, los mGluR modulan la eficacia de las sinapsis regulando tanto los canales postsinápticos como sus receptores, o bien la liberación presináptica o la recaptación del glutamato. Por lo tanto, los mGluR tienen un importante papel en varios procesos fisiológicos tales como la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo de la transmisión sináptica, la regulación de los reflejos baroreceptores, el aprendizaje espacial, el aprendizaje motor, y la integración postural y cinética.

65

Hasta la fecha, se han clonado ocho mGluR y se han clasificado en tres grupos de acuerdo con sus homologías de secuencia, propiedades farmacológicas y mecanismos de transducción de la señal. El grupo I está constituido por mGluR1 y mGluR5, el grupo II por mGluR2 y mGluR3 y el grupo III por mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 (Pin JP y Acher F., *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Discord.*, 1(3), 297-317, 2002; Schoepp DD et al., *Neuropharmacology*, 38(10), 1431-76, 1999).

Los moduladores de los mGluR se pueden clasificar en dos familias dependiendo de su sitio de interacción con el receptor (véase Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000 para revisión). La primera familia consiste en moduladores ortostéricos (o moduladores competitivos) que pueden interactuar con el sitio de unión al glutamato de los mGluR, que se localiza en la parte grande del extremo N extracelular (aproximadamente 560 aminoácidos). Por lo tanto, son análogos del glutamato y constituyen una familia altamente polar de ligandos. Los ejemplos de moduladores ortostéricos son S-DHPG o LY-367385 para los mGluR del grupo I, LY-354740 o (2R-4R)-APDC para los mGluR del grupo II y ACPT-I o LAP4 para los mGluR del grupo III. La segunda familia de los moduladores de mGluR consiste en moduladores alostéricos que interactúan con un sitio diferente del sitio activo extracelular del receptor (véase Bridges TM et al., *ACS Chem Biol.*, 3(9), 530-41, 2008 para la revisión). Su acción da como resultado una modulación de los efectos inducidos por el glutamato del ligando endógeno. Los ejemplos de dichos moduladores alostéricos son Ro-674853, MPEP o JNJ16259685 para los mGluRs del grupo I y CBIPES, LY181837 o LY487379 para los mGluR del grupo II.

Para los mGluR del grupo III, los ejemplos de moduladores alostéricos que se han descrito hasta ahora para los mGluR del subtipo 4 (mGluR4). PHCCC, MPEP y SIB1893 (Maj M et al., *Neuropharmacology*, 45(7), 895-903, 2003; Mathiesen JM et al., *Br. J. Pharmacol.* 138(6), 1026-30, 2003) fueron los primeros descritos en 2003. Más recientemente, se han notificado en la bibliografía moduladores alostéricos positivos más potentes (Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008; Niswender CM et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(20), 5626-30, 2008; Williams R et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(3), 962-6, 2009; Engers DW et al., *J. Med. Chem.* 27 de mayo de 2009) y en dos publicaciones de patente que describen familias de compuestos amido y heteroaromáticos (documentos WO 2009/010454 y WO 2009/010455).

Numerosos estudios han descrito ya las potenciales aplicaciones de los moduladores de mGluR en la neuroprotección (véase Bruno V et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21(9), 1013-33, 2001 para revisión). Por ejemplo, los compuestos antagonistas de los mGluR del grupo I mostraron interesantes resultados en modelos animales de la ansiedad y la lesión neuronal postisquémica (Pilc A et al., *Neuropharmacology*, 43(2), 181-7, 2002; Meli E et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73(2), 439-46, 2002), los agonistas de los mGluR del grupo II mostraron buenos resultados en modelos animales del Parkinson y la ansiedad (Konieczny J et al., *Naunyn-Schmiedberg Arch. Pharmacol.*, 358(4), 500-2, 1998).

Los moduladores de mGluR del grupo III mostraron resultados positivos en varios modelos animales de esquizofrenia (Palucha-Poniewiera A et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 517-24, 2008) y dolor crónico (Goudet C et al., *Pain*, 137(1), 112-24, 2008; Zhang HM et al., *Neuroscience*, 158(2), 875-84, 2009).

Se ha demostrado también que los mGluR del grupo III ejercen las acciones excitotóxicas de la homocisteína y el ácido homocisteico que contribuyen a la patología neuronal y a la inmunosenescencia que se produce en la enfermedad de Alzheimer (Boldyrev AA y Johnson P, *J. Alzheimers Dis.* 11(2), 219-28, 2007).

Además, los moduladores de mGluR del grupo III mostraron resultados prometedores en modelos animales de esquizofrenia (Conn PJ et al., *Nat. Rev. Neuroscience*, 6(10), 787-98, 2005 para revisión; Vernon AC et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320(1), 397-409, 2007; Lopez S et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 483-90, 2008; Vernon AC et al., *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008). Se ha demostrado adicionalmente con ligandos selectivos que el subtipo de mGluR implicado en estos efectos antiparkinsoniano y neuroprotector era mGluR4 (Marino MJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(23), 13668-73, 2003; Battaglia G et al., *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006; Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008).

Se ha demostrado también que los moduladores de mGluR4 ejercen actividad ansiolítica (Stachowicz K et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004) y acciones antidepresivas (Palucha A et al., *Neuropharmacology* 46(2), 151-9, 2004; Klak K et al., *Amino Acids* 32(2), 169-72, 2006).

Además, se ha demostrado también que los mGluR4 están implicados en la inhibición de la secreción del glucagón (Uehara S., *Diabetes* 53(4), 998-1006, 2004). Por lo tanto, los moduladores alostéricos ortostéricos o positivos de mGluR4 tienen potencial para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

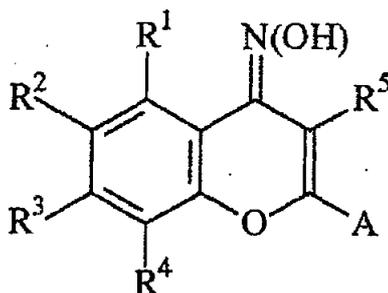
Además, se ha demostrado que mGluR4 se expresa en líneas celulares de cáncer de próstata (Pessimissis N et al., *Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) o carcinoma colorrectal (Chang HJ et al., *Cli. Cancer Res.* 11(9), 3288-95, 2005) y su activación con PHCCC ha mostrado inhibir el crecimiento de los meduloblastomas (Iacovelli L et al., *J. Neurosci.* 26(32) 8388-97, 2006). Los moduladores de mGluR4 pueden por lo tanto tener un papel potencial para el tratamiento de los cánceres.

Finalmente, los receptores del sabor umami expresados en los tejidos gustativos han mostrado ser variantes del receptor de mGluR4 (Eschle BK., Neuroscience, 155(2), 522-9, 2008). En consecuencia, los moduladores de mGluR4 pueden ser también útiles como agentes gustativos, agentes aromatizantes, agentes potenciadores del aroma o aditivos alimentarios.

Se han descrito las estructuras nucleares derivadas de cromona para compuestos farmacéuticamente activos en la solicitud de patente WO 2004/092154. En la última solicitud se describen como inhibidores de las proteínas quinasas.

El documento EP-A-0 787 723 se refiere a derivados específicos del ácido ciclopropacromenocarboxílico de los que se dice que tienen actividad antagonista de mGluR.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los mismos.

En los que dichos profármacos se seleccionan entre ésteres o amidas de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo, derivados aciloxi de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, amidas de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino, o compuestos de fórmula (I) en los que el grupo oxima -OH está en forma de un grupo O-acil-oxima, un grupo O-alquil-oxima, un grupo O-dialquilfosfiniloxi, un grupo O-ácido fosfórico, o un grupo O-ácido sulfúrico,

R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente un grupo **-L-R**.

L representa un enlace, un alquileo C₁-C₁₀, un alquenileno C₂-C₁₀, o un alquinileno C₂-C₁₀, en el que dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, -CN, -OH, o -NH₂, y adicionalmente, en el que una o más unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NR¹¹-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-.

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, -NR¹¹R¹², -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -CF₃, o -CN, en el que dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en los que los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o -L¹-R¹³.

cada uno de **R¹¹** y **R¹²** se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o -CF₃, en el que dicho alquilo opcionalmente sustituido, dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en los que los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

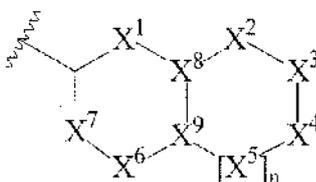
L¹ se seleccionada entre un enlace, alquileo C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀, o alquinileno C₂-C₁₀, en el que una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄), -CO-, -S-, -SO- o -SO₂-.

R¹³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -SH, -S(alquilo C₁-C₄), -CF₃, o -CN, en el

que dicho fenilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en los que los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en el que los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -NON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en el que los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

A es un resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II):



que puede ser saturado o insaturado, y en la que:

n es 0 o 1;

X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre N, $N(R^{x1})$, $C(R^{x2})$, $C(R^{x2})(R^{x3})$, O, S, S(O), S(O)₂, o C(O);

X^7 es N o $N(R^{x1})$;

cualquiera de los grupos X^1 a X^7 que contienen un átomo de nitrógeno pueden formar un grupo N-óxido;

cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre N, C, o $C(R^{x2})$;

cada R^{x1} selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), o -(alquilen C₁-C₄)-fenilo; y

cada R^{x2} y cada R^{x3} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) o dicho -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

En la presente descripción, el sistema de anillo bicíclico de fórmula (I), incluyendo el heteroátomo O y el grupo oxima, al que están unidos los sustituyentes **R¹** a **R⁵** y **A**, también se denomina "resto cromona".

Por tanto, la presente invención se refiere a nuevos derivados de oxima de la fórmula general (I) como se describen y definen en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los mismos. Las composiciones farmacéuticas que contienen cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas y su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de dolencias asociadas con la señalización y/o las funciones y/o los estados glutamatérgicos alterados, que se pueden ver afectadas por la alteración del nivel o la señalización del glutamato en mamíferos, tal como se define en las reivindicaciones. En realizaciones adicionales, los compuestos de la fórmula general (I) son moduladores de los mGlu R del sistema nervioso. En las realizaciones preferidas, los compuestos de la invención son moduladores alostéricos de los mGluR y en una realización más preferida son los moduladores alostéricos de mGluR4.

Las dolencias asociadas con la señalización y/o las funciones y/o los estados glutamatérgicos alterados, que se pueden ver afectadas por una alteración del nivel o en la señalización del glutamato, y que se pueden tratar y/o evitar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se seleccionan entre: epilepsia, incluyendo los síndromes en el recién nacido, infantiles, en niños y adultos, epilepsias parciales (relacionadas con la localización) y generalizadas, con ataques convulsivos y no convulsivos parciales y generalizados, con y sin deterioro de la consciencia, y estado epiléptico; demencias y enfermedades relacionadas, que incluyen demencias del tipo del Alzheimer (DAT), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencias vasculares, enfermedades de cuerpos

de Lewy, demencias debidas a enfermedades con deficiencia metabólicas, y tóxicas, hipotiroidismo, y deficiencia de vitamina B12), complejo de demencia asociado a SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y encefalopatía espongiiforme subaguda atípica; parkinsonismo y trastornos del movimiento, incluyendo enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración hepatolenticular, corea (incluyendo enfermedad de Huntington y hemibalismo), atetosis, distonías (incluyendo tortícolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, síndrome de Gilles de la Tourette), discinesias tardías o inducidas por fármacos, temblores y mioclonías; enfermedades de las neuronas motoras o esclerosis lateral amiotrófica (ELA); otros trastornos neurodegenerativos y/o hereditarios del sistema nervioso, que incluyen degeneraciones espinocerebelares tales como ataxia de Friedrich y otras ataxias cerebelares hereditarias, predominantemente atrofiaciones musculares espinales, neuropatías hereditarias, y facomatosis; trastornos del sistema nervioso periférico, incluyendo neuralgia del trigémino, trastornos nerviosos faciales, trastornos de los diferentes nervios craneales, trastornos de la raíz y el plexo de los nervios, mononeuritis tales como síndrome del túnel carpiano y ciática, neuropatías hereditarias e idiopáticas, neuropatías inflamatorias y tóxicas; esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinantes del sistema nervioso; parálisis cerebral infantil (espástica), monopléjica, parapléjica o tetrapléjica; hemiplegia y hemiparesis, flácida o espástica, y otros síndromes paralíticos; trastornos cerebrovasculares; incluyendo hemorragia subaracnoide, hemorragia intracerebral, oclusión y estenosis de arterias precerebrales, oclusión de arterias cerebrales incluyendo trombosis y embolismo, isquemia cerebral, ictus, ataques isquémicos transitorios, aterosclerosis, demencias cerebrovasculares, aneurismas, déficits cerebrales derivados a cirugía de derivación cardíaca e injerto; migraña, incluyendo migraña clásica y variantes como jaqueca en racimo; dolores de cabeza; trastornos mioneurales incluyendo miastenia grave, espasmos musculares agudos, miopatías incluyendo distrofias musculares, mionías y parálisis periódica familiar; trastornos oculares y de las rutas visuales, incluyendo trastornos de la retina, y perturbaciones visuales; traumatismo/lesión intracraneal y sus secuelas; traumatismo/lesión en los nervios y médula espinal y sus secuelas; envenenamiento y efectos tóxicos de sustancias no medicinales; envenenamiento accidental por fármacos, sustancias medicinales y biológicas que actúan sobre el sistema central, periférico y autónomo; efectos adversos neurológicos y psiquiátricos de los fármacos, sustancias medicinales y biológicas; perturbación en el control de los esfínteres y la función sexual; trastornos mentales diagnosticados normalmente en la infancia, niñez o adolescencia, que incluyen: retraso mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de la capacidad motora, trastornos de comunicación, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos por déficit de atención y mal comportamiento, trastornos de la alimentación y de la ingesta, trastornos por TIC, trastornos de eliminación; delirio y otros trastornos cognitivos; trastornos relacionados con sustancias que incluyen trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con la cocaína, opiáceos, cannabis, alucinógenos y otros fármacos; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos del ánimo, incluyendo trastornos depresivos y trastornos bipolares; trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivocompulsivos, trastornos por estrés, trastornos de ansiedad generalizados; trastornos de la alimentación, incluyendo anorexia y bulimia; trastornos del sueño, incluyendo disomnias (insomnio, hipersomnia, narcolepsia, trastornos del sueño relacionados con la respiración) y parasomnias; trastornos del movimiento inducidos por la medicación (incluyendo parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesia tardía); enfermedades endocrinas y metabólicas incluyendo diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas, hipoglucemia; dolor agudo y crónico; náuseas y vómitos; síndrome de intestino irritable; o cánceres.

En particular, Las dolencias asociadas con la señalización y/o las funciones y/o los estados glutamatérgicos alterados, que se pueden ver afectadas por una alteración del nivel o en la señalización del glutamato que se pueden tratar y/o evitar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, incluyen: demencias y enfermedades relacionadas, que incluyen demencias del tipo del Alzheimer (DAT), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencias vasculares, enfermedades de cuerpos de Lewy, demencias debidas a enfermedades con deficiencia metabólicas, y tóxicas, hipotiroidismo, y deficiencia de vitamina B12), complejo de demencia asociado a SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y encefalopatía espongiiforme subaguda atípica; parkinsonismo y trastornos del movimiento, incluyendo enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración hepatolenticular, corea (incluyendo enfermedad de Huntington y hemibalismo), atetosis, distonías (incluyendo tortícolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, síndrome de Gilles de la Tourette), discinesias tardías o inducidas por fármacos, temblores y mioclonías; dolor agudo y crónico; trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivocompulsivos, trastornos por estrés y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos del ánimo, incluyendo trastornos depresivos y trastornos bipolares; enfermedades endocrinas y metabólicas incluyendo diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas e hipoglucemia; o cánceres.

La presente invención proporciona además un método para identificar un agente que se une al receptor 4 del glutamato metabotrópico (mGluR4), o en otras palabras, para determinar la capacidad de uno o más agente(s) de ensayo para unirse al receptor, que comprende las siguientes etapas: (a) poner en contacto mGluR4 con un compuesto de la presente invención que está marcado, preferentemente radiomarcado o marcado mediante fluorescencia, en condiciones que permiten la unión del compuesto con mGluR4, generando de esta forma un compuesto unido marcado; (b) detectar una señal que corresponde a la cantidad del compuesto unido marcado en ausencia del agente de ensayo; (c) poner en contacto el compuesto unido marcado con un agente de ensayo; (d) detectar una señal que corresponde a la cantidad del compuesto unido marcado en presencia del agente de ensayo; y (e) comparar la señal detectada en la etapa (d) con la señal detectada en la etapa (b) para determinar si el agente de ensayo se une a mGluR4. Como se entenderá, una señal que no cambia sustancialmente detectada en la etapa (d) en

comparación con la señal detectada en la etapa (b) indica que el agente de ensayo no se une con el receptor, o se une con el receptor con menos fuerza que los compuestos de acuerdo con la invención. Una señal disminuida o aumentada detectada en la etapa (d) en comparación con la señal detectada en la etapa (b) indica que el agente de ensayo se une con el receptor. Por tanto, se pueden identificar los agentes que se unen a mGluR4 entre los agentes de ensayo empleados en el anterior método. Se entenderá además que se prefiere eliminar los compuestos marcados no unidos, por ejemplo, en la etapa de lavado, antes de llevar a cabo las etapas (b) y (d).

El mGluR4 que se usa en el anterior método puede ser una forma humana (Flor PJ, Lukic S, Ruegg D, Leonhardt T, Knopfel T, Kuhn R. 1995. *Neuropharmacology*. 34:149-155. Makoff A, Lelchuk R, Oxer M, Harrington K, Emson P. 1996. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 37:239-248. Wu S, Wright RA, Rockey PK, Burgett SG, Arnold JS, Rosteck PR Jr, Johnson BG, Schoepp DD, Belagaje RM. 1998. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 53:88-97.), por ejemplo, una proteína con el número de acceso NP_000832 o una proteína que tiene al menos un 80 % (preferentemente, al menos el 90 %, más preferentemente, al menos el 95 %, incluso de forma más preferente, al menos un 99 %) de identidad de aminoácidos con dicha proteína con el número de acceso NP_000832, o bien una forma no humana, que incluye por ejemplo una forma de ratón o una forma de rata (Tanabe Y, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Nakanishi S. 1992. *Neuron*. 8:169-179.), o un homólogo de las mismas que se encuentra en una especie diferente (por ejemplo en una especie diferente de mamífero), o una muteína de cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas donde dicha muteína retiene la actividad de mGluR4. Dicha muteína se puede obtener preferentemente mediante sustitución, inserción, adición y/o delección de uno o más (tal como, por ejemplo, 1 a 20, incluyendo 1 a 10 o 1 a 3) restos de aminoácidos de dichas entidades anteriormente mencionadas. El mGluR4 utilizado en el anterior método puede ser también un fragmento funcional de cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas (incluyendo dichas muteínas), es decir, un fragmento que retiene la actividad de mGluR4 de la entidad respectiva anteriormente mencionada o, en otras palabras, un fragmento que tiene esencialmente la misma actividad biológica (es decir, al menos aproximadamente un 60 % de actividad, de forma preferente al menos aproximadamente un 70 % de actividad, de forma más preferente al menos aproximadamente un 80 % de actividad, incluso de forma más preferente al menos aproximadamente un 90 % de actividad) como la entidad respectiva anteriormente mencionada. Una persona experta en la materia está fácilmente en una situación de determinar si la actividad de mGluR4 queda retenida usando las técnicas conocidas en la materia, por ejemplo, experimentos de inactivación y rescate. Además, el mGluR4 usado en el método anterior puede ser también un compuesto que comprende una cualquiera o más de las entidades anteriormente mencionadas (incluyendo, sin limitación, una proteína con el número de acceso NP_000832, una proteína que tiene al menos un 80 % de identidad de aminoácidos con dicha proteína con el número de acceso NP_000832, o un fragmento funcional del mismo, donde la actividad de mGluR4 está retenida. Preferentemente, el mGluR4 usado en el anterior método es una forma humana.

Los compuestos de la fórmula general (I) se describirán a continuación con mayor detalle:

R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente un grupo **-L-R**.

L representa un enlace, alquileo C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀, o alquinileno C₂-C₁₀. Dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno está opcionalmente sustituido con uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro) grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, -CN, -OH, o -NH₂.

Además, uno o más (tal como, por ejemplo, una, dos, tres, o cuatro), preferentemente una o dos, más preferentemente una, unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre: -O-, -NR¹¹-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-. Esto incluye la opción de que los grupos de reemplazo -NR¹¹- y -CO- se combinen, en cualquier orden, para formar un grupo amida. Por otra parte, si más de una unidad de -CH₂- está reemplazada, se prefiere que estas unidades de -CH₂- no sean adyacentes. Preferentemente, ninguna unidad de -CH₂-, una unidad de -CH₂- o dos unidades de -CH₂- están cada una reemplazada por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NR¹¹-, -CO-, o -S-. Más preferentemente, ninguna unidad de -CH₂- está reemplazada o una unidad de -CH₂- o dos unidades de -CH₂- están reemplazadas por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NR¹¹-, o -S-. E incluso más preferentemente, ninguna unidad de -CH₂- está reemplazada o una o dos unidades de -CH₂- están cada una reemplazadas por -O-.

Más preferentemente, L es un enlace, alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NR¹¹-, -CO-, o -S-.

E incluso más preferentemente, L es un enlace, alquileo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno, o dicho alquinileno están reemplazadas opcionalmente por -O-.

De manera más preferida, L es un enlace o alquileo C₁-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo están reemplazadas opcionalmente por -O-.

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{SOR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{CN}$, donde dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro), preferentemente uno o dos, grupos sustituyentes seleccionados independientemente alquilo entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ donde los dos restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de dicho $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o $-\text{L}^1\text{-R}^{13}$. Dichos grupos sustituyentes se seleccionan preferentemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ donde los dos restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de dicho $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, $-\text{CF}_3$, o halógeno, y más preferentemente se seleccionan entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ donde los dos restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de dicho $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o halógeno. Dicho halógeno puede, por ejemplo, seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, o yodo.

Preferentemente, **R** se selecciona entre: hidrógeno; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, donde uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$; $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$; o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$. Dicho arilo puede, por ejemplo, ser un fenilo. Dicho heteroarilo puede, por ejemplo, seleccionarse entre piridinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, o furazanilo. Dicho heterocicloalquilo puede, por ejemplo, seleccionarse entre tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, aziridinilo, azetidino, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo.

Más preferentemente, **R** se selecciona entre: hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, donde uno o más átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono.

E incluso más preferentemente, **R** se selecciona entre: hidrógeno; fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos de anillo, donde uno o dos átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N u O y los otros átomos de anillo son átomos de carbono.

Como es evidente a partir de lo anterior, son combinaciones $-\text{L-R}$ preferidas aquellas en las que L es un enlace, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, o alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, donde una o dos unidades de $-\text{CH}_2-$ comprendidas en dicho alquilenilo, dicho alquilenilo, o dicho alquilenilo están reemplazadas opcionalmente por $-\text{O}-$, y preferentemente L es un enlace o alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, donde una o dos unidades de $-\text{CH}_2-$ comprendidas en dicho alquilenilo están reemplazadas opcionalmente por $-\text{O}-$, y además donde R se selecciona entre hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos de anillo, donde uno o dos átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre N u O y los otros átomos de anillo son átomos de carbono. Dicho fenilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 7 átomos de anillo puede estar sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, grupos seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, o $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ donde los dos restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de dicho $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, $-\text{CF}_3$, o halógeno, y más preferentemente se seleccionan entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ donde los dos restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de dicho $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o halógeno.

Los grupos $-\text{L-R}$ preferidos ejemplares abarcados por la definición preferida anterior se seleccionan independientemente entre: hidrógeno; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_3)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)$; $-(\text{alquilen } \text{C}_2\text{-C}_4)\text{-fenilo}$; $-\text{OH}$; $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_2)\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_2)$; $-(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-morfolinilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-fenilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-imidazolilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-pirrolidinilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-piperidinilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-morfolinilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-piridinilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-oxazepanilo}$; $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_4)$

C₁-C₄)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo); -O(alquilen C₁-C₄)-piperazinilen-(alquilo C₁-C₄); o -O(alquilen C₁-C₄)-diazepanilen-(alquilo C₁-C₄); donde los restos fenilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, oxazepanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, piperazinileno, y diazepanileno están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, alquilo C₁-C₄, -(alquilen C₁-C₄)-OH, -(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, más preferentemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, -(alquilen C₁-C₄)-OH, -(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -O(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

Además, en realizaciones particularmente preferidas, todos de R¹ a R⁴ son todos hidrógeno, o uno de R¹ a R⁴ es un grupo -L-R distinto de hidrógeno como se ha definido anteriormente y los otros de R¹ a R⁴ son hidrógeno. En esta última realización preferida, el grupo -L-R distinto de hidrógeno en particular uno de R² y R³, y más preferentemente R².

Por consiguiente, en una realización preferida R¹ y R⁴ son cada uno hidrógeno, uno de R² y R³ (preferentemente R³) es hidrógeno, y el otro de R² y R³ (preferentemente R²) se selecciona entre: hidrógeno; alquilo C₁-C₄; -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₂); -(alquilen C₂-C₄)-fenilo; -OH; -O(alquilo C₁-C₄); -O(alquilen C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂); -(alquilen C₁-C₄)-morfolinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-fenilo; -O(alquilen C₁-C₄)-imidazolilo; -O(alquilen C₁-C₄)-pirrolidinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-piperidinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-morfolinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-piridinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-oxazepanilo; -O(alquilen C₁-C₄)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo); -O(alquilen C₁-C₄)-piperazinilen-(alquilo C₁-C₄); o -O(alquilen C₁-C₄)-diazepanilen-(alquilo C₁-C₄); donde los restos fenilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, oxazepanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, piperazinileno, y diazepanileno están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos, grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, alquilo C₁-C₄, -(alquilen C₁-C₄)-OH, -(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, más preferentemente seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄, -(alquilen C₁-C₄)-OH, -(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -O(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. En un aspecto de esta realización, uno de R² y R³ (preferentemente R³) es hidrógeno, y el otro de R² y R³ (preferentemente R²) no es hidrógeno.

Cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o -CF₃, donde dicho alquilo opcionalmente sustituido, dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, más preferentemente una, grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Se prefiere que los grupos mencionados anteriormente estén sin sustituir. Preferentemente, Cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre hidrógeno, o alquilo C₁-C₄.

L¹ se seleccionada entre un enlace, alquilenilo C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀, o alquinileno C₂-C₁₀, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquilenilo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄), -CO-, -S-, -SO- o -SO₂-. Esto incluye la opción de que el grupo de reemplazo -NH- o el grupo de reemplazo -N(alquil C₁-C₄)- se combine con el grupo de reemplazo -CO-, en cualquier orden, para formar un grupo amida. Por otra parte, si más de una unidad de -CH₂- está reemplazada, se prefiere que estas unidades de -CH₂- no sean adyacentes.

Preferentemente, L¹ se selecciona entre un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquilenilo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NH-, -CO-, o -S-.

Más preferentemente, L¹ se selecciona entre un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquilenilo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NH-, o -S-.

E incluso más preferentemente, L¹ es un enlace, alquilenilo C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, o alquinileno C₂-C₆, donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquilenilo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están reemplazadas opcionalmente por -O-.

De manera más preferida, L^1 es un enlace o alquileo C_1-C_6 , donde una o dos unidades de $-CH_2-$ comprendidas en dicho alquileo están reemplazadas opcionalmente por $-O-$.

R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-SH$, $-S$ (alquilo C_1-C_4), $-CF_3$, o $-CN$, donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido, o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, más preferentemente una, grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), o $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) donde los dos restos alquilo C_1-C_4 de dicho $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

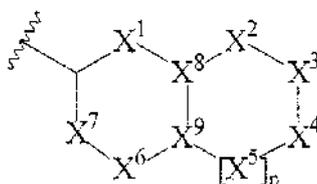
Preferentemente, R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-S$ (alquilo C_1-C_4), $-CF_3$, o $-CN$.

Más preferentemente, R^{13} se selecciona entre: hidrógeno; alquilo C_1-C_4 ; halógeno; fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de anillo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, donde uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; $-NH$ (alquilo C_1-C_4); $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4); $-O$ (alquilo C_1-C_4); $-S$ (alquilo C_1-C_4); $-CF_3$; o $-CN$.

E incluso más preferentemente, R^{13} se selecciona entre: hidrógeno; $-O$ (alquilo C_1-C_4); fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono; o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, donde uno o más átomos de anillo se seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono.

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), $-COOH$, $-COO$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) donde los dos restos alquilo C_1-C_4 de dicho $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), o $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) donde los dos restos alquilo C_1-C_4 de dicho $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Dicho halógeno puede, por ejemplo, seleccionarse entre flúor, cloro, bromo, o yodo. Preferentemente, R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, o $-O$ (alquilo C_1-C_4). Más preferentemente, R^5 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 . E incluso más preferentemente, R^5 es hidrógeno.

A es un resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II):



que puede ser saturado o insaturado, es decir, uno o más dobles enlaces pueden estar presentes en uno o ambos anillos formados por X^1 a X^9 . Esto incluye la opción de que uno o ambos anillos formados por X^1 a X^9 sean aromáticos. n es 0 o 1.

cada uno de X^1 a X^6 se selecciona independientemente entre N, $N(R^{x1})$, $C(R^{x2})$, $C(R^{x2})(R^{x3})$, O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, o $C(O)$. Preferentemente, cada uno de X^1 a X^6 se selecciona independientemente entre N, $N(R^{x1})$, $C(R^{x2})$, $C(R^{x2})(R^{x3})$, S u O. X^7 es N o $N(R^{x1})$.

Se incluye además adicionalmente la opción de que cualquiera de los grupos X^1 a X^7 que contienen un átomo de nitrógeno puedan formar un grupo N-óxido.

Cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre N, C, o $C(R^{x2})$.

Cada R^{x1} selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_4), o $-$ (alquilen C_1-C_4)-fenilo. Preferentemente, cada R^{x1} selecciona independientemente entre hidrógeno, o alquilo C_1-C_4 .

5 Cada R^{x2} y cada R^{x3} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) o dicho -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Preferentemente, cada R^{x2} y cada R^{x3} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Más preferentemente, cada R^{x2} y cada R^{x3} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -OH, o -O(alquilo C₁-C₄).

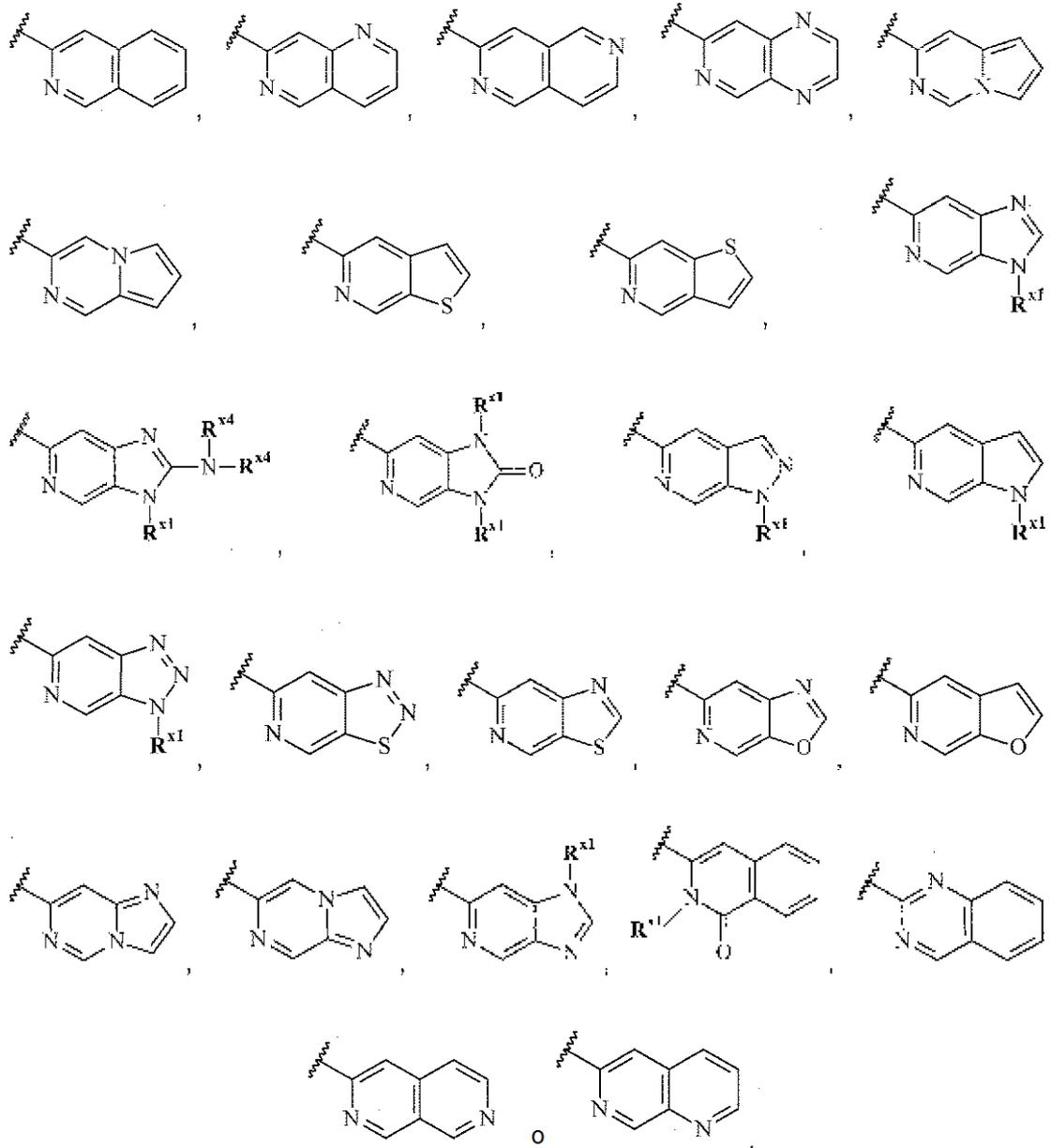
10 Como se entenderá, el resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II) está engarzado al resto del compuesto de la fórmula general (I) mediante el enlace interrumpido que se muestra en la fórmula (II), es decir, . Como se entenderá adicionalmente, la ausencia o la presencia de uno o dos sustituyentes R^{x1} , R^{x2} y R^{x3} en los grupos X^1 a X^9 dependerá de la presencia y de la posición de dobles enlaces en el sistema de anillos bicíclico de fórmula (II).

15 En realizaciones preferidas, uno o más de los grupos X^1 a X^6 , Cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre N, N(R^{x1}), O, S, S(O), o S(O)₂ (preferentemente, seleccionado entre N, N(R^{x1}), S o O) en el caso de X^1 a X^6 y a partir de N en el caso de X^8 y X^9 , respectivamente, y los grupos restantes X^1 a X^6 , X^8 y X^9 se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}) en el caso de X^1 a X^6 y de C o C(R^{x2}) en el caso de X^8 y X^9 , respectivamente. Por consiguiente, en una realización, uno o dos de los grupos X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^{x1}), O, o S, los grupos X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}), y cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre C o C(R^{x2}); como alternativa, en otra realización, uno o más de los grupos X^1 a X^6 se selecciona entre N, N(R^{x1}), O, o S, los grupos X^1 a X^6 restante se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}), uno de X^8 y X^9 es N, y el otro de X^8 y X^9 es C o C(R^{x2}).

20 En realizaciones preferidas adicionales, uno o más de los grupos X^1 a X^6 , Cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre N, N(R^{x1}) o S en el caso de X^1 a X^6 y de N en el caso de X^8 y X^9 , respectivamente, y los grupos restantes X^1 a X^6 , X^8 y X^9 se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}) en el caso de X^1 a X^6 y de C o C(R^{x2}) en el caso de X^8 y X^9 , respectivamente. Por consiguiente, en una realización, uno o dos de X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre N, N(R^{x1}) o S, los grupos X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}), y cada uno de X^8 y X^9 se selecciona independientemente entre C o C(R^{x2}); como alternativa, en otra realización, uno o más de los grupos X^1 a X^6 se selecciona entre N, N(R^{x1}) o S, los grupos X^1 a X^6 se seleccionan cada uno independientemente entre C(R^{x2}) o C(R^{x2})(R^{x3}), uno de X^8 y X^9 es N, y el otro de X^8 y X^9 es C o C(R^{x2}).

25 Se prefiere que A sea un resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II) como se ha descrito y definido anteriormente en el presente documento, donde el primer anillo del resto bicíclico (es decir, el anillo que están engarzado al resto del compuesto de la fórmula general (I)) es aromático, y se prefiere más que A sea un resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II) como se ha descrito y definido anteriormente en el presente documento, donde los dos anillos del resto bicíclico forman un sistema de anillo aromático.

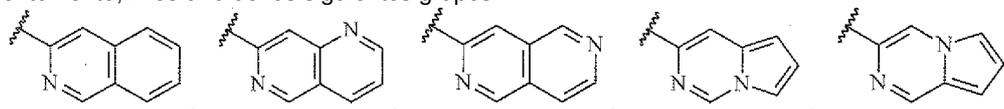
30 Se prefiere particularmente que A sea uno de los siguientes grupos:

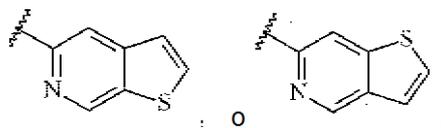


5 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y preferentemente se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, u -O(alquilo C₁-C₄). Además, cada R^{x1} (si está presente) se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH, o -O(alquilo C₁-C₄), y preferentemente se seleccionan entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Cada R^{x1} (si está presente) se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o los dos grupos R^{x4} (si están presentes) son cada uno

10 independientemente alquilo C₁-C₄ y están engarzados mutuamente para formar un anillo (tal como, por ejemplo, un anillo pirrolidinilo o un anillo piperidinilo) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. Se prefiere que los grupos opcionalmente sustituidos representados anteriormente estén sin sustituir y R^{x1} (si está presente) sea hidrógeno.

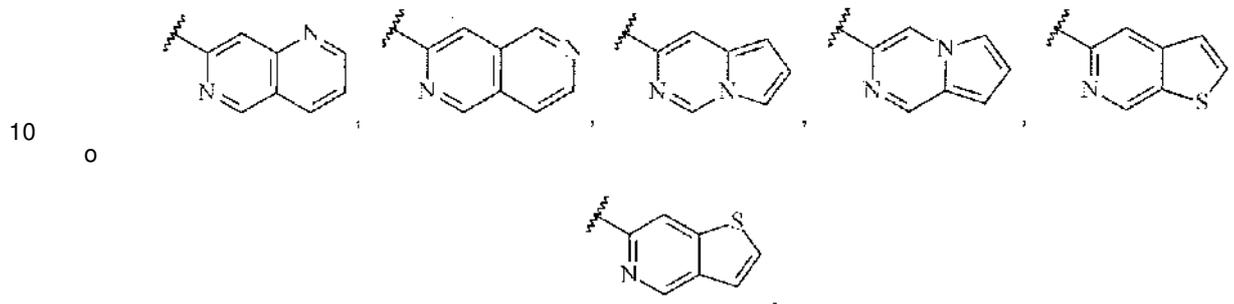
15 Más preferentemente, **A** es uno de los siguientes grupos:





5 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y preferentemente se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, u -O(alquilo C₁-C₄). Se prefiere que los grupos opcionalmente sustituidos representados anteriormente estén sin sustituir.

E incluso más preferentemente, **A** es uno de los siguientes grupos:



15 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, y preferentemente se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, u -O(alquilo C₁-C₄). Se prefiere que los grupos opcionalmente sustituidos representados anteriormente estén sin sustituir.

20 Se prefiere particularmente que el compuesto de la fórmula general (I) se seleccione entre:

- 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 25 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima;
- 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 30 2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima;
- 6-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 35 6,8-difluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 8-cloro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 4-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona-(Z)-oxima;
- 40 2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometoxi-cromen-4-ona oxima;
- 2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometil-cromen-4-ona oxima;
- 2-((7-fluoro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 45 2-((7-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 2-((6,7-dimetoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 50 2-((6-metil-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;

- 2-((7-cloro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
2-((5-bromo-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
5 2-((5-idroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
2-((5-metoksi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-7-feniletinil-cromen-4-ona oxima;
10 2-isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona oxima;
15 7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima;
20 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-4-il)etinil-cromen-4-ona oxima;
7-((4-dimetilaminofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
25 2-isoquinolin-3-il-7-(3-metoxifenil)etinil-cromen-4-ona oxima;
7-((3-aminofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
7-((3-idroksifenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
30 2-isoquinolin-3-il-7-(4-metoxifenil)etinil-cromen-4-ona oxima;
7-((2-clorofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
35 7-((3-dimetilamino-prop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-ciclopropil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona oxima;
40 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona oxima;
6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
45 6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-dimetilamino-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona oxima;
50 6-idroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-6-metoksi-cromen-4-ona oxima;
55 2-isoquinolin-3-il-6-(2-metoksi-etoksi)-cromen-4-ona oxima;
6-((2-dimetilamino-etoksi)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima;
60 2-isoquinolin-3-il-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-cromen-4-ona oxima;
2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona oxima;
65 7-((4-bifenil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;

- 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima;
- 2-isoquinolin-3-il-7-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-feniletinil]-cromen-4-ona oxima;
- 5 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-metilaminofeniletinil]-cromen-4-ona oxima;
- 7-((4-Hidroxi-but-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-feniletinil]-cromen-4-ona oxima;
- 10 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima;
- 7-but-3-en-1-inil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 15 2-isoquinolin-3-il-7-metoxi-cromen-4-ona oxima;
- 2-isoquinolin-3-il-7-(2-metoxi-etoxi)-cromen-4-ona oxima;
- 7-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 20 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima;
- 2-((7-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 25 2-[2,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-[1,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 30 2-((5,7-dimetil-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 2-((6-bromo-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 35 6-bromo-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-metoxietoxi-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-((1-Bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-cromen-4-ona oxima;
- 40 2-Tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 45 2-Isoquinolin-3-il-3-metil-cromen-4-ona oxima;
- 3-[4-[(E)-Hidroxiimino]-4H-cromen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona;
- 2-Imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il-cromen-4-ona oxima;
- 50 2-((1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
- 2-((1-Hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
- 55 2-((1-Metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
- 2-((1-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
- 6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 60 2-Tiazolo[5,4-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((3-Metoxi-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 65 6-((3-Dimetilamino-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

- 6-((3-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 5 6-((2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-Piperidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 10 6-((2-dimetilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-dietilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 15 6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 20 6-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 25 6-[2-((R)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 30 6-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-ciclopentilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((3-morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 35 6-((4-morfolin-4-il-butil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 40 6-[2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-Imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((3-morfolin-4-il-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 45 6-(((Z)-3-Morfolin-4-il-propenil))-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 50 6-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-quinazolin-2-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-(((1S,4S)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 55 6-[2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 60 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-((hidroxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico;
- 6-((2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 65 6-((2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

- 6-[2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 5 7-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-feniletinil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-amino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 10 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-(8aH-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 15 6-((2-Imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 20 6-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-imidazol-1-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 25 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 30 6-[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((3-Piridin-4-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 35 6-((3-Piridin-3-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-((2-Piridin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etoxi]-cromen-4-on, oxima;
- 40 6-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona, oxima;
- 5-Metoxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 45 6-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
- 7-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 50 7-((3-Morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-(((4-Fluoro-bencilamino)-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 55 6-[[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-Fenetiloxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[2-(Piridin-4-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 60 6-[2-(Piridin-3-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 6-[3-(Piridin-3-iloxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
- 65 N-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida;

N-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-metil-acetamida;

N-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida;

5 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-5-trifluorometil-cromen-4-ona oxima;

2-((7-terc-Butil-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-cromen-4-ona oxima;

10 7-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;

5-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

5-((3-Morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

15 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;

6-((3-Piridin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

20 6-((2-Fenoxi-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

6-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

6-((3-Fenoxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

25 6-[3-(3-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

6-[3-(3,4-Difluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

30 6-((2-[1,4]Oxazepan-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;

6-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;

6-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;

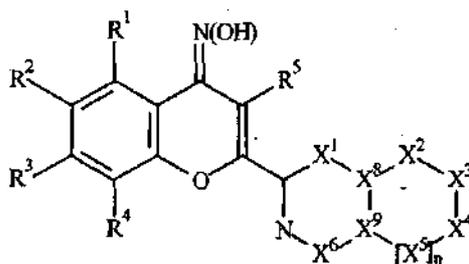
35 6-[2-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-ol)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;

6-((1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;

40 6-((3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima; y

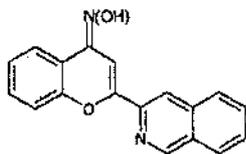
sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los mismos. donde dichos profármacos son derivados de aciloxi de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo, amidas de un compuesto que contiene un grupo amino, o compuestos en los que el grupo oxima -OH está en forma de un grupo O-acil-oxima, un grupo O-alquil-oxima, un grupo O-dialquilfosfiniloxi, un grupo O-ácido fosfórico, o un grupo O-ácido sulfúrico,

45 Los compuestos de la presente invención se caracterizan en que proporcionan actividad de mGluR4 debido a dos características específicas: 1) la presencia de un anillo bicíclico en la posición 2 del anillo cromona (es decir, como grupo A en la fórmula (I)), y 2) la presencia de un átomo de nitrógeno en el primer anillo del anillo bicíclico y en la posición adyacente al carbono engarzado al resto cromona pero no adyacente a ninguno de los dos átomos del anillo que forman parte de ambos anillos condensados a dicho anillo bicíclico, como se muestra más adelante en el esquema. Se entenderá que esta es una representación esquemática, y que el átomo de N en el sistema bicíclico puede estar enlazado mediante un doble enlace en la estructura de anillo o puede portar un sustituyente como se ha definido anteriormente:

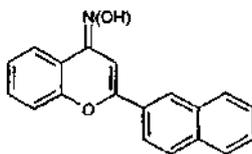


55

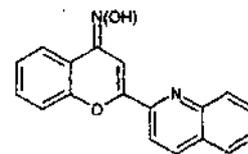
Esto puede demostrarse, por ejemplo, a partir de la comparación de las actividades de los compuestos representados en el siguiente esquema:



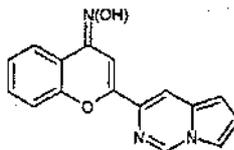
Ejemplo 1 PAM de mGluR4
CE₅₀ < 0,5 μM



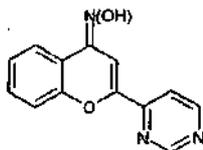
Ejemplo 74 (referencia)
Inactivo sobre mGluR4 hasta 100 pM



Ejemplo 79 (referencia)
Inactivo sobre mGluR4 hasta 100 pM



Ejemplo 63 PAM de mGluR4
CE₅₀ < 0,5 μM



Ejemplo 80 (referencia)
Inactivo sobre mGluR4 hasta 100 pM

- 5 El ejemplo 1 es un modulador alostérico positivo (PAM) de mGluR4 que tiene una CE₅₀ menor de 1 μM. Ejemplo 74 (referencia), que no tiene actividad de PAM sobre mGluR4 hasta 100 μM, es el isómero del ejemplo 1 sin el átomo de nitrógeno en la posición requerida. Ejemplo 79 (referencia), que no tiene actividad de PAM sobre mGluR4 hasta 100 μM, es el isómero del ejemplo 1 con un átomo de nitrógeno en la otra posición adyacente al carbono unido al resto de cromona. La comparación entre las actividades de estas tres moléculas demuestra que se requiere un átomo de nitrógeno en la posición X⁷ de Fórmula (II) para tener actividad de PAM de mGluR4.

- 15 Análogamente, el ejemplo 63 es un PAM de mGluR4 que tiene una CE₅₀ menor de 1 μM. Ejemplo 80 (referencia), que no tiene actividad de PAM sobre mGluR4 hasta 100 μM, es un análogo del ejemplo 63 con un heteroarilo monocíclico. La comparación entre las actividades de estas dos moléculas demuestra que se requiere un anillo bicíclico como resto A en la fórmula (I) para la actividad de PAM de mGluR4.

Se proporcionan detalles experimentales de las síntesis y las evaluaciones de los ejemplos 1, 63, 74 (referencia) 79 (referencia) y 80 (referencia) en la sección de Ejemplos de esta memoria descriptiva.

- 20 Todos los isómeros, incluyendo isómeros configuracionales y estereoisómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la invención se contemplan como parte de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. En particular, los compuestos y composiciones de la invención pueden tener la configuración E y la Z del grupo oxima (=N(OH)) mostrado en la fórmula (I), y la invención comprende compuestos y composiciones que muestran únicamente la configuración E, los que muestran únicamente la configuración Z, y mezclas de la configuración E y la Z.

- 30 Como para los estereoisómeros, esto abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quirral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos usando métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con una contraparte ópticamente activa, seguido de cristalización.

- 35 Como se usa en el presente documento, "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que no comprenden ningún doble enlace carbono-carbono ni triple enlace carbono-carbono.

Como se usa en el presente documento, "alqueno" representa un resto hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono.

- 40 Como se usa en el presente documento, "alquino" representa un resto hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

Como se usa en el presente documento, "alqueno" representa un grupo alcanodiilo de cadena lineal o ramificada que no comprende ningún doble enlace carbono-carbono ni triple enlace carbono-carbono.

- 45 Como se usa en el presente documento, "alqueno" representa un grupo alqueno diilo de cadena lineal o ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono.

Como se usa en el presente documento, "alqueno" representa un grupo alqueno diilo de cadena lineal o ramificada que

comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

Como se usa en el presente documento, "arilo" represente un anillo hidrocarburo aromático de 6-10 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado o anillo condensado que contienen al menos un anillo aromático. "Arilo" puede, por ejemplo, referirse a fenilo o naftilo.

5 Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" representa un anillo aromático de 5-14 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado o anillo condensado que contienen al menos un anillo aromático, que comprenden uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, S, o N, donde uno o más de dichos átomos de S del anillo (si están presentes) y/o uno o más de dichos átomos de N del anillo (si están presentes) pueden estar opcionalmente oxidados. Un "heteroarilo", como se ha definido anteriormente en el presente documento, representa preferentemente un anillo aromático de 5-14 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado o anillo condensado que contienen al menos un anillo aromático, que comprenden uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, S, o N. "Heteroarilo" puede, por ejemplo, referirse a tienilo (triofenilo), benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, triantrenilo, furilo (furanilo), isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, pirrolilo (incluyendo, sin limitación, 2H-pirrolilo), imidazolilo, pirazolilo, piridilo (piridinilo; incluyendo, sin limitación, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo (incluyendo, sin limitación, 3H-indolilo), indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo (incluyendo, sin limitación, [1,10]fenantrolinilo, [1,7]fenantrolinilo, y [4,7]fenantrolinilo), fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo (incluyendo, sin limitación, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo), 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, o benzimidazolilo.

25 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" representa un anillo hidrocarburo saturado de 3-10 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado o anillo condensado. "Cicloalquilo" puede, por ejemplo, referirse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" representa un anillo saturado de 3-10 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado, anillo espiro o anillo condensado, que contienen uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, S, o N, donde uno o más de dichos átomos de S del anillo (si están presentes) y/o uno o más de dichos átomos de N del anillo (si están presentes) pueden estar opcionalmente oxidados. Un "heterocicloalquilo", como se ha definido anteriormente en el presente documento, representa preferentemente un anillo saturado de 3-10 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteado o anillo condensado, que contienen uno o más (tal como, por ejemplo, uno, dos, o tres) heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, S, o N. "Heterocicloalquilo" puede, por ejemplo, referirse a tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo o 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo.

40 Como se usa en el presente documento, "halógeno" representa flúor, cloro, bromo, o yodo, y en particular flúor, cloro, o bromo.

45 En el contexto de la presente descripción, se hace referencia a diversos grupos como que están "opcionalmente sustituidos". En general, estos grupos pueden portar uno o más, tal como por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. A menos que se defina lo contrario en el contexto específico, preferentemente estos grupos portan no más de dos sustituyentes.

50 El alcance de la invención abarca todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I) que pueden formarse, por ejemplo, por protonación de un átomo que porta un par iónico de electrones que es susceptible a protonación, al como un grupo amino, con un ácido inorgánico u orgánico, o como una sal de un grupo de ácido carboxílico con un catión fisiológicamente aceptable como se conocen bien en la técnica. Estas sales de adición de bases comprenden, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio o magnesio; sales de amonio; sales de amina alifática, tales como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, sales de procaína, sales de meglumina, sales de dietanolamina o sales de etilendiamina; sales de aralquilamina, tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina, sales de benetamina; sales de amina aromática heterocíclica, tales como piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario, tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales básicas de aminoácido, tales como sales de arginina o sales de lisina. Las sales de adición de ácidos ejemplares comprenden, por ejemplo, sales de ácido mineral, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sales sulfato, sales nitrato, sales fosfato (tales como, por ejemplo, fosfato, hidrogenofosfato, o sales dihidrogenofosfato), sales carbonato, sales hidrogenocarbonato o sales perclorato; sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, octanoato, ciclopentanopropionato, undecanoato, lactato, maleato, oxalato, fumarato, tartrato, malato, citrato, 65 nicotinato, benzoato, salicilaro o sales ascorbato; sales sulfonato, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), 2-naftalenosulfonato, 3-fenilsulfonato, o

sales alcanforsulfonato; sales ácidas de aminoácido, tales como sales aspartato o glutamato.

Además, el alcance de la invención abarca formas sólidas de los compuestos de la fórmula general (I) en cualquier formas solvatada, incluyendo, por ejemplo, solvatos con agua, por ejemplo hidratos, o con disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, metanol, etanol o acetonitrilo, es decir, como un metanolato, etanolato o acetonitrilato, respectivamente; o en forma de cualquier polimorfo.

Son profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos que pueden usarse en la presente invención, en particular los compuestos de la fórmula general (I), derivados que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y se convierten, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos usados en la presente invención, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Pueden formarse profármacos de compuestos que pueden usarse en la presente invención de una manera convencional con un grupo funcional de los compuestos, tales como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. La forma de derivado profármaco ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgaard, H., Design of Prodrugs, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos para el experto en la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto de ácido precursor con una amina adecuada. Cuando un compuesto empleado en la presente invención, en particular un compuesto de la fórmula general (I), tiene un grupo carboxilo, se ilustra como profármaco, un derivado de éster preparado haciendo reaccionar el grupo carboxilo con un alcohol adecuado o un derivado de amida preparado haciendo reaccionar el grupo carboxilo con una amina adecuada. Un derivado de éster específicamente preferido como profármaco es metiléster, etiléster, n-propiléster, isopropiléster, n-butiléster, isobutiléster, *terc*-butiléster, morfolinetiléster o N,N-dietilglicolamidoéster. Cuando un compuesto empleado en la presente invención tiene un grupo hidroxilo, se ilustra como profármaco, un derivado de aciloxi preparado haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con un haluro de acilo adecuado o un anhídrido de ácido adecuado. Un derivado de aciloxi especialmente preferido como profármaco es $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\textit{terc}\text{-butilo})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ o $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Cuando un compuesto empleado en la presente invención tiene un grupo amino, se ilustra como profármaco, un derivado de amida preparado haciendo reaccionar el grupo amino con un haluro de ácido adecuado o un anhídrido mixto adecuado. Un derivado de amida especialmente preferido como profármaco es $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ o $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$. Por consiguiente, el grupo oxima $-\text{OH}$ de los compuestos de la fórmula general (I) puede estar en forma de una O-acil-oxima (o derivado aciloxi), tale como, por ejemplo, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\textit{terc}\text{-butilo})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ o $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. El grupo oxima $-\text{OH}$ de los compuestos de la fórmula general (I) también puede estar en forma de O-alkil-oxima, tale como, por ejemplo, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$ u $-\text{O}-(\textit{terc}\text{-butilo})$. El grupo oxima $-\text{OH}$ de los compuestos de la fórmula general (I) también puede estar en forma de O-dialquilfosfiniloxi, tale como $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{CH}_3)_2]$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_5)_2]$, $-\text{OP}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)_2]$ o $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\textit{terc}\text{-butilo})_2]$ o en forma de ácido O-fosfórico $-\text{OP}(=\text{O})-(\text{OH})_2$ o en forma de ácido O-sulfúrico $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$.

Los compuestos descritos en el presente documento, en particular los compuestos de fórmula general (I), se pueden administrar como compuestos como tales o se pueden formular como medicamentos. Comprendidas en el alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo uno o más compuestos de la fórmula general (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes aceptables, tales como portadores, diluyentes, cargas, desintegrantes, agentes lubricantes, aglutinantes, colorantes, pigmentos, estabilizantes, conservantes, o antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular mediante las técnicas conocidas de los expertos en la materia. tales como técnicas publicadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como formas farmacéuticas para la administración por vía oral, parenteral, tal como intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmicamente, intraarterial, rectal, nasal, tópica, en aerosol o vaginal. Las formas farmacéuticas para la administración oral incluyen comprimidos revestidos y no revestidos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, pastillas, trociscos, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, elixires, polvos y gránulos para la reconstitución, polvos y gránulos dispersables, gomas, comprimidos masticables y comprimidos efervescentes medicados. Las formas farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones y polvos y gránulos para reconstitución. Las emulsiones son una forma farmacéutica preferida para la administración parenteral. Las formas farmacéuticas para la administración rectal y vaginal incluyen supositorios y óvulos. Las formas farmacéuticas para la administración nasal se pueden administrar mediante inhalación e insuflación, por ejemplo, mediante un inhalador de dosis medida. Las formas farmacéuticas para la administración tópica incluyen cremas, geles, pomadas, salvas, parches y sistemas de administración transdérmicos.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de la fórmula general (I), o las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula general (I) se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier ruta de administración conveniente, tanto sistémica/peritonealmente como en el sitio de acción deseado, incluyendo, pero sin limitarse a uno o más de: oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula, o como una solución que se pueda ingerir), tópica (por ejemplo, transdermal,

intranasal, ocular, bucal, y sublingual, parenteral (por ejemplo, utilizando técnicas de inyección o técnicas de infusión, y que incluyen, por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, subcutánea, intradérmicamente, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, o intraesternal mediante, por ejemplo, el implante de un depósito, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente), pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz), gastrointestinal, intrauterino, intraocular, subcutánea, oftálmico (incluyendo intravítreo o intracameral), rectal, y vaginal.

Si dichos compuestos o composiciones farmacéuticas se administran por vía parenteral, entonces, los ejemplos de dicha administración incluyen administrar uno o más de los compuestos y composiciones farmacéuticas por: vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, por vía intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, y/o utilizando técnicas de infusión. Para la administración parenteral, los compuestos se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferentemente a un pH de entre 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de las formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas normalizadas bien conocidas por los expertos en la materia.

Dichos compuestos o composiciones farmacéuticas pueden administrarse también por vía oral en la forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retrasada, modificada, continua, pulsada o controlada.

Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz), almidón de patata o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio y determinados silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar lácteo o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones y/o elixires acuosos, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsificantes y/o suspensores y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.

Como alternativa, dichos compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar por vía tópica en la forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo pulverulento. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche en la piel.

Dichos compuestos o composiciones farmacéuticas pueden administrarse también por vía pulmonar, vías rectales, o la vía ocular. Para uso oftálmico, se pueden formular como solución salina estéril isotónica, con pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones salinas estériles isotónicas con pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Para la aplicación tópica a la piel, dichos compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden formular con una pomada adecuada que contiene el principio activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, cera emulsificante y agua. Como alternativa, se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ésteres de cetilo de cera, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación de cualquier sujeto individual concreto se pueden variar, y dependerán de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de este compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, la dieta, modo y hora de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la dolencia concreta, y del sujeto individual que experimenta el tratamiento.

Una dosis no limitante adicionalmente propuesta de los compuestos de fórmula general (I) para administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) puede ser de 0,05 a 2000 mg, preferentemente de 0,1 mg a 1000 mg, del principio activo por dosis unitaria. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis dependerá de la ruta de administración. Se puede apreciar que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y dolencia del paciente/sujeto así como de la gravedad de la dolencia que se va a tratar, la dosis y la ruta de administración precisas estarán sujetas en última instancia al criterio del médico o veterinario a cargo del tratamiento.

El sujeto o el paciente, tal como el sujeto que necesita tratamiento o profilaxis, puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un can (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o un primate), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un primate (por ejemplo, un gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano. El significado de los términos "eucariota" "animal", "mamífero", etc, es bien conocido en la materia y puede, por ejemplo, deducirse de Wehner y Gehring (1995, Thieme Verlag).- En el contexto de la presente invención, está concretamente previsto que los animales que se van a tratar sean económica, agronómica o científicamente importantes. Los organismos científicamente importantes incluyen, pero sin limitación, ratones, ratas, conejos, moscas de la fruta del tipo *Drosophila melanogaster* y nematodos del tipo *Caenorhabditis elegans*. Los ejemplos no limitantes de animales agronómicamente importantes son la oveja, ganado vacuno y cerdo aunque, por ejemplo, los gatos y los perros se pueden considerar como animales económicamente importantes. Preferentemente, el sujeto/paciente es un mamífero; más preferentemente, el sujeto/paciente es un ser humano.

El término "tratamiento de un trastorno o enfermedad" tal como se usa en el presente documento es bien conocido en la materia. "tratamiento de un trastorno o enfermedad" implica que el trastorno o enfermedad es sospechoso o se ha diagnosticado en un paciente/sujeto. Un paciente/sujeto sospechoso de padecer de un trastorno o enfermedad muestra normalmente síntomas clínicos y/o patológicos específicos que una persona experta puede atribuir fácilmente a una dolencia patológica específica (es decir, diagnosticar un trastorno o enfermedad).

"Tratamiento de un trastorno o enfermedad" puede, por ejemplo, conducir a una detención en la progresión del trastorno o enfermedad (por ejemplo, sin deterioro de los síntomas) o un retraso en la progresión del trastorno o enfermedad (en el caso de que la detención en la progresión sea solo de naturaleza transitoria). El "tratamiento de un trastorno o enfermedad" puede conducir también a una respuesta parcial (por ejemplo, una mejora de los síntomas) o una respuesta completa (por ejemplo, la desaparición de los síntomas) del sujeto/paciente que padece del trastorno o enfermedad. La "mejora" de un trastorno o enfermedad puede conducir, por ejemplo, a la detención en la progresión del trastorno o la enfermedad o a un retraso en la progresión del trastorno o la enfermedad. Dicha respuesta parcial o completa puede ir seguida por una recidiva. Debe entenderse que un sujeto/paciente puede experimentar un amplio intervalo de respuestas a un tratamiento (por ejemplo, las respuestas ilustrativas tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento).

El tratamiento de un trastorno o enfermedad puede, entre otras cosas, comprender un tratamiento curativo (que conduce preferentemente a una respuesta completa y eventualmente a la curación del trastorno o enfermedad) y tratamiento paliativo (que incluye un alivio sintomático).

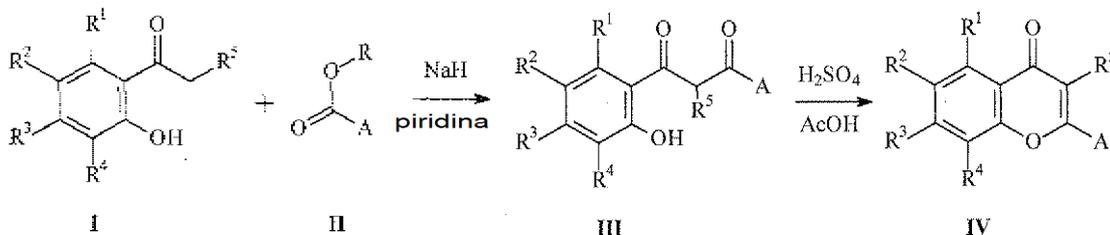
Análogamente, el término "profilaxis de un trastorno o enfermedad" tal como se usa en el presente documento es bien conocido en la materia. Por ejemplo, un paciente/sujeto sospechoso de ser propenso a padecer un trastorno o enfermedad, tal como se define en el presente documento puede, en particular, beneficiarse de una profilaxis del trastorno o enfermedad. Dicho sujeto/paciente puede tener una susceptibilidad o predisposición para un trastorno o enfermedad, incluyendo, pero sin limitarse a una predisposición hereditaria. Dicha predisposición se puede determinar mediante ensayos normalizados, utilizando, por ejemplo, marcadores genéticos o indicadores fenotípicos. Debe entenderse que un trastorno o enfermedad que se va a evitar de acuerdo con la presente invención no se ha diagnosticado o no se puede diagnosticar en dicho paciente/sujeto (por ejemplo, dicho paciente/sujeto no muestra ningún síntoma clínico o patológico). Por tanto, el término "profilaxis" comprende el uso de compuestos de la presente invención antes de que se haya diagnosticado o determinado o se pueda diagnosticar o determinar algún síntoma clínico y/o patológico por el médico a cargo del tratamiento. Los términos "profilaxis" y "prevención" se usan en el presente documento de manera indistinta.

En el método para identificar un agente que se una al receptor 4 del glutamato metabotrópico (mGluR4) descrito anteriormente en el presente documento, el agente de ensayo puede, por ejemplo, seleccionarse entre ácidos nucleicos, ADN, ARN, PNA, oligonucleótidos, aptámeros (Gold, Ann. Rev. Biochem. 64 (1995), 763-797), aptazimas, ARNzimas, ribozimas (véase, por ejemplo, documento EP-B1 0 291 533, documento EP-A1 0 321 201, documento EP-B1 0 360 257), ADN de sentido contrario, oligonucleótidos de sentido contrario, ARN de sentido contrario, ARNip ARNi, ARNsh aminoácidos, péptidos, polipéptidos, proteínas, glucoproteínas, lipoproteínas, nucleoproteínas, anticuerpos (Harlow y Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", CSH Press, Cold Spring Harbor, 1988), anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, inmunoglobulinas, Affibodies (Hansson, Immunotechnology 4 (1999), 237-252; Henning, Hum Gene Ther. 13 (2000), 1427-1439), fragmentos inmunorreactivos, derivados inmunorreactivos, antígenos, epítomos, haptenos, moléculas superficiales celulares, cofactores, ligandos, pequeñas moléculas orgánicas, lectinas o derivados de las mismas, fragmentos de lectinas, trinectinas (Phylos Inc., Lexington, Massachusetts, EE.UU.; Xu, Chem. Biol. 9 (2002), 933), anticalinas (documento EP-B-1 1 017 814), hormonas, péptidos y hormonas de proteínas, hormonas no peptídicas, esteroides, interleuquinas, interferones, citocinas, neurotransmisores, toxinas, enzimas, polisacáridos, hidratos de carbono, lípidos, lipopolisacáridos, vitaminas éteres corona, ciclodextrinas, criptandos, calixarenos, aldehídos, tioles, aminas, fármacos, estupefacientes, agentes terapéuticos medicamentosos, agentes farmacéuticos, sustratos, o fragmentos, porciones, componentes o productos de microorganismos, metabolitos de o anticuerpos para cualquiera de las anteriores sustancias y similares.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Método A

5 Las cromonas sustituidas 2-heterocíclicas de la invención pueden prepararse usando un esquema sintético común ilustrado en el ejemplo 1A, que difiere únicamente en los compuestos fenol y heteroaril éster (o heterocicloalquil éster) de partida. (J. Med. Chem, 1999, 42 (11), 1881-1893).



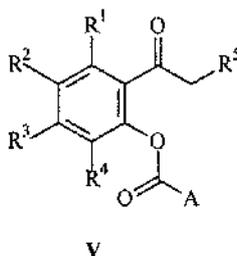
10 Específicamente, una 2'-hidroxifenil cetona sustituida de Fórmula I, donde R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido y descrito anteriormente en el presente documento, se hace reaccionar un heteroaril éster o heterocicloalquilo adecuado o éster de Fórmula II, donde R es metilo o etilo y A es como se ha descrito y definido anteriormente en el presente documento, en un disolvente, tal como piridina y en presencia de una base fuerte, preferentemente hidruro

15 sódico, para producir la dicetona correspondiente III. La dicetona III se trata en condiciones ácidas fuertes, específicamente con ácido sulfúrico (H₂SO₄) en ácido acético (AcOH), para dar la cromona deseada IV.

Método B

20 También pueden prepararse cromonas sustituidas 2-heterocíclicas IV usando un procedimiento de 3 etapas típico, bien conocido en la técnica para síntesis de derivados de flavona (por ejemplo, J. Med. Chem. 2004, 47, 6466-6475 ; J. Org. Chem. 1993, 68, 7903-7905 ; documento US04065467). La 2'-hidroxiacetofenona sustituida I se hace reaccionar con un ácido heteroaril carboxílico o un ácido heterocicloalquil carboxílico de fórmula II, donde R es hidrógeno y A es como se ha descrito y definido anteriormente en el presente documento, preferentemente activado en forma de cloruro

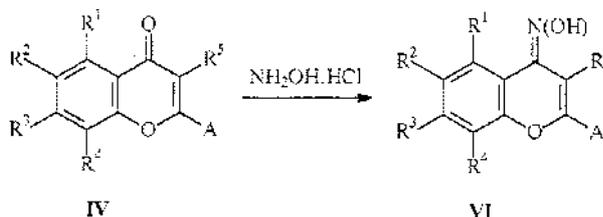
25 de ácido en piridina, para producir el éster correspondiente de Fórmula V. El éster se trata con una base fuerte, preferentemente hidróxido potásico, en un disolvente adecuado, tal como piridina, para realizar el reordenamiento de Claisen y para dar la dicetona correspondiente de fórmula III. Después, la dicetona III se trata en condiciones ácidas fuertes, específicamente con ácido sulfúrico en ácido acético, para dar la cromona deseada de fórmula IV.



Método C

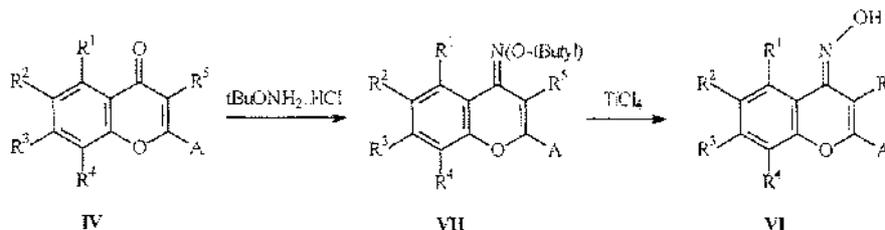
30 Las oximas de cromona de la invención de fórmula VI, en particular los compuestos de la fórmula general (I), pueden prepararse por el siguiente procedimiento ilustrado en el ejemplo 73. El derivado de cromona de fórmula IV, que puede prepararse de acuerdo con el método A o el método B como se ha descrito anteriormente en el presente documento,

35 se trata con clorhidrato de hidroxilamina en piridina o metanol en irradiación de microondas para producir directamente el compuesto de oxima de fórmula VI.



Método D

Las oximas de cromona de la invención de fórmula VI, en particular los compuestos de la fórmula general (I), también puede obtenerse usando el siguiente procedimiento de dos etapas que se ilustra en el ejemplo 1B y 1C: La cromona adecuada de fórmula IV, que puede prepararse de acuerdo con el método A o el método B como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se hace reaccionar con clorhidrato de *tert*-butil hidroxilamina en un disolvente adecuado, tal como metanol y en irradiación de microondas para producir el producto de *tert*-butiloxima protegido de fórmula VII (etapa 1). La oxima protegida VII se trata con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de titanio en un disolvente inerte, preferentemente diclorometano, para dar la oxima libre deseada de fórmula VI (documento WO2004/52869) (etapa 2).



Los compuestos de la presente invención pueden radiomarcarse realizando sus síntesis usando precursores que comprenden al menos un átomo que es un radioisótopo. Preferentemente, se emplean radioisótopos de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de azufre, o átomos de yodo, tales como, por ejemplo, ^{14}C , ^3H , ^{35}S o ^{125}I . También pueden prepararse compuestos marcados con ^3H (tritio) sometiendo un compuesto de la invención a una reacción de intercambio de hidrógeno, tal como, por ejemplo, una reacción de intercambio catalizada por platino en ácido acético tritiado (es decir, ácido acético que comprende ^3H en lugar de ^1H), una reacción de intercambio catalizada por ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o una reacción de intercambio catalizada heterogéneamente con gas de tritio. Para un experto en el campo de la química sintética, son evidentes diversos modos adicionales para radiomarcarse los compuestos de la presente invención o preparar derivados radiomarcados de los compuestos. También pueden unirse marcadores fluorescentes a los compuestos de acuerdo con la invención siguiendo métodos bien establecidos en la técnica.

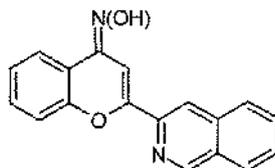
En la presente memoria descriptiva, se citan diversos documentos, incluyendo solicitudes de patente y manuales del fabricante.

La invención se ilustra también mediante las siguientes figuras ilustrativas. La figuras adjuntas muestran:

- **Figura 1:** Efecto del compuesto del Ejemplo 63 administrado por vía intraperitoneal en el ensayo de catalepsia inducido por haloperidol en el ratón. Como se explica también en el Ejemplo 172, la figura muestra el significado del tiempo de latencia transcurrido sobre la barra en cada grupo de animales. En cada punto temporal, se ha comparado el efecto anticataléptico del compuesto del Ejemplo 63 con el grupo tratado con el vehículo utilizando el ensayo ANOVA seguido por el test de Dunnett ($*=p<0,05$).
- **Figura 2:** Efecto del compuesto del Ejemplo 85 en la prueba de enterramiento de canicas en el ratón, administrado por vía oral a 100 o 300 mg/kg (véase el Ejemplo 173). La figura muestra el significado del número promedio de enterramientos de canicas en cada grupo de animales. Como se ha explicado también en el Ejemplo 173.

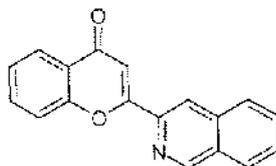
La invención se describirá ahora por referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no se deben tomar como una limitación del alcance de la presente invención. Se entenderá que se pueden obtener ambas configuraciones posibles del grupo oxima en las figuras de los ejemplos.

Ejemplo 1: *2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima*

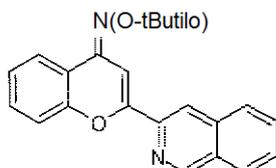


45

Ejemplo 1 A: 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona

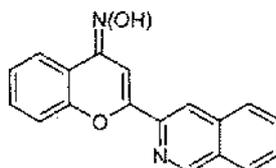


- 5 A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 227 mg, 5,7 mmol) en piridina seca (4 ml) se le añadió gota a gota una solución de isoquinolin-3-carboxilato de metilo (390 mg, 2,08 mmol) y 2'-hidroxi-acetofenona (257 mg, 1,89 mmol) en piridina seca (4 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 15 min, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico enfriada con hielo. El producto se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con una solución 1 N de ácido clorhídrico, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en ácido acético (10 ml) y se trató con ácido sulfúrico (40 µl). La solución se calentó a 100 °C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes retiraron por destilación al vacío. El sólido se trituró en agua, se filtró, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. El sólido se secó al vacío para producir 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (459 mg, 89 %) en forma de un sólido de color beige.
- 10
- 15 RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,32 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85-7,63 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 1 B: 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima

- 20
- A una suspensión de 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (459 mg, 1,67 mmol) en metanol (11 ml) se le añadió hidroxilamina clorhidrato de O- *terc*-butilo (421 mg, 3,35 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C en irradiación de microondas durante 30 min. Los volátiles se retiraron mediante destilación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 95/5) para producir 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (387 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 25
- RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (td, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplos 1C: 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima



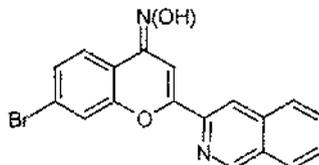
- 35 A una solución enfriada con hielo de 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (136 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cuidadosamente gota a gota una solución 1 M de tetracloruro de titanio en diclorometano (1,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después a temperatura ambiente 2 horas más y se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla se basificó usando una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico hasta pH 10 y el precipitado de color amarillo se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de ciclohexaneetilo/diclorometano: 80/10/10; 60/30/10 después 0/50/50) para producir 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima (71 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se aisló en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.
- 40
- Pf: 247-249 °C.
- HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 4,94 min.
- 45 EM (IEN⁺): 289,3 [C₁₈H₁₂N₂O₂+H]⁺ (m/z).
- RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,08 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,4 Hz,

J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,31 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H).

De una manera similar, pero utilizando las 2'-hidroxi-acetofenonas y/o heteroaril ésteres sustituidos adecuados también se prepararon:

5

Ejemplo 2: 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima



10 **Ejemplo 2 A:** Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-7-bromo-cromen-4-ona** usando el método A ilustrado en el ejemplo 1A. En primer lugar, se trataron 4'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (627 mg, 2,91 mmol) y 2-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 3,21 mmol), con hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 350 mg, 8,73 mmol) en piridina seca (2 x 6 ml) a 90 °C durante 15 min y después con ácido sulfúrico (73 µl) en ácido acético (15 ml) a 100 °C durante 45 min para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (684 mg, 67 %) en forma de un sólido de color rosa después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20 después 50/50).

15

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,32 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 6,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 6,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1H).

20

Ejemplo 2 B: Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** usando el método D (etapa 1) ilustrado en el ejemplo 1B. Se trató 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (682 mg, 1,94 mmol) con clorhidrato de O-terc-butil-hidroxilamina (486 mg, 3,87 mmol) en metanol (9 ml) en irradiación de microondas para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (629 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 50/50).

25

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

30 **Ejemplo 2C:** Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** usando el método D, (etapa 2) ilustrado en el ejemplo 1C. Se trató 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (150 mg, 0,35 mmol) con una solución 1 M de tetracloruro de titanio (1,1 ml, 1,1 mmol) en diclorometano (7,5 ml) para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima (56 mg, 37 %) en forma de un sólido de color beige después de recristalización en cloroformo caliente. El producto se aisló en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.

35

Pf: 279-283 °C

HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 5,47 min.

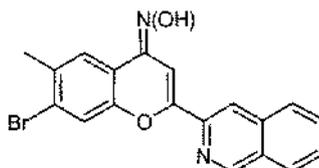
EM (IEN⁺): 369,3 [C₁₈H₁₁BrN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,26 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,86-7,75 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,9 Hz, 1H).

40

RMN ¹H del isómero menor E: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,74 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H).

45 **Ejemplo 3: 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima**



Ejemplo 3 A: Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona** usando el método A ilustrado en el ejemplo 1A. Se trataron 4'-bromo-5'-metil-2'-hidroxiacetofenona (556 mg, 2,42 mmol) y 2-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,67 mmol), con hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 291 mg, 7,28 mmol) en piridina seca (13 ml) a 90 °C durante 15 min y después con ácido sulfúrico (100 µl) en ácido (15 ml) a 100 °C durante 30 min para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona (738 mg, 83 %) en forma de un sólido de color beige.

50

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,32 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 6,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 6,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (dd, J =

8,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 3 B: Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** usando el método D (etapa 1) ilustrado en el ejemplo 1B. Se trató 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona (730 mg, 1,98 mmol) con clorhidrato de O-terc-butil-hidroxilamina (500 mg, 3,98 mmol) en metanol (13 ml) en irradiación de microondas para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (383 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de cloroformilato: 96/4/0; 50/50/0; 0/100/0 0/50/50).

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (td, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 3C: Se preparó **7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima** usando el método D, (etapa 2) ilustrado en el ejemplo 1C. Se trató 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (100 mg, 0,22 mmol) con una solución 1 M de tetracloruro de titanio (0,68 ml, 0,68 mmol) en diclorometano (4 ml) para producir 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima (79 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo después de recristalización en cloroformo caliente. El compuesto se aisló en forma de una mezcla 88/12 de isómeros de oxima Z/E.

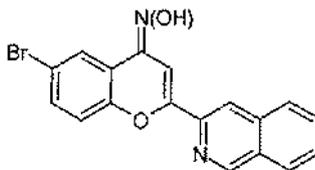
Pf: 267-270 °C

HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % / H₂O + HCOOH al 0,1 %): > 95 %; TR = 5,82 min.

EM (IEN⁺): 383,3 [C₁₉H₁₃BrN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00-7,65 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 4: **6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima**



Ejemplo 4 A: Se preparó **6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona** usando el método A ilustrado en el ejemplo 1A. En primer lugar, se trató 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (1,56 g, 7,28 mmol) y 2-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 8,0 mmol), con hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 960 mg, 24,0 mmol) en piridina seca (40 ml) a 90 °C durante 15 min y después con ácido sulfúrico (440 μl) en ácido acético (54 ml) a 100 °C durante 5 horas para producir 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (2,6 g, 90 %) en forma de agujas de color pardo.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 6,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 4 B: Se preparó **6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butiloxima** usando el método D (etapa 1) ilustrado en el ejemplo 1B. Se trató 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona (600 mg, 1,7 mmol) con clorhidrato de O-terc-butil-hidroxilamina (427 mg, 3,4 mmol) en metanol (10 ml) en irradiación de microondas para producir 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (546 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (td, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 4C: Se preparó **6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** usando el método D, (etapa 2) ilustrado en el ejemplo 1C. Se trató 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (50 mg, 0,12 mmol) con una solución 1 M de tetracloruro de titanio (0,35 ml, 0,35 mmol) en diclorometano (3 ml) para producir 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima (37 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo después de recristalización en cloroformo caliente. El compuesto se aisló en forma de una mezcla 98/2 de isómeros de oxima Z/E.

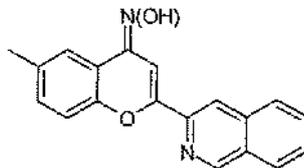
Pf: 266-269 °C

HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % / H₂O + HCOOH al 0,1 %): > 98 %; TR = 5,41 min.

EM (IEN⁺): 369,3 [C₁₈H₁₁BrN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,31 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 5: Se aisló **2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 21 % en forma de un sólido de color amarillo pálido y en forma de una mezcla 98/2 de isómeros de oxima Z/E.

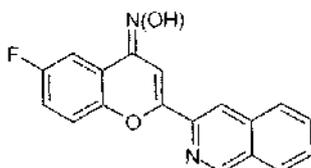


Pf: 260-264 °C

5 EM (IEN⁺): 303,4 [C₁₉H₁₄N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

10 **Ejemplo 6:** Se aisló **6-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 36 % en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

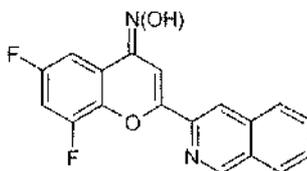


Pf: 278-280 °C

15 EM (IEN⁺): 307,3 [C₁₈H₁₁FN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,43 (td, J = 8,6 Hz, J = 3,2 Hz, 1H).

20 **Ejemplo 7:** Se aisló **8-difluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 31 % en forma de un sólido de color beige y en forma de una mezcla 96/4 de isómeros de oxima Z/E.

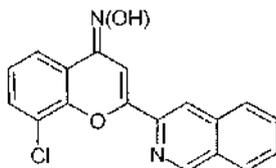


Pf: 253-256 °C

25 EM (IEN⁺): 325,1 [C₁₈H₁₀F₂N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,48 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (ddd, 11,1 Hz, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dm, J = 11,1 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 8:** Se aisló **8-cloro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 12 % en forma de un polvo de color beige y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

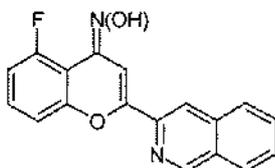


Pf: 270-272 °C

35 EM (IEN⁺): 323,1 [C₁₈H₁₁ClN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

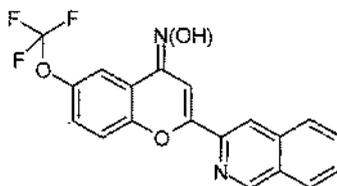
Ejemplo 9: Se aisló **4-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona-(Z)-oxima** con un rendimiento total del 54 % en forma de un sólido de color amarillo.



Pf: 275-278 °C

- 5 EM (IEN⁺): 307,1 [C₁₈H₁₁FN₂O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,40 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 8,3 Hz, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 11,1 Hz, J = 8,2 Hz, J = 0,9 Hz, 1H).

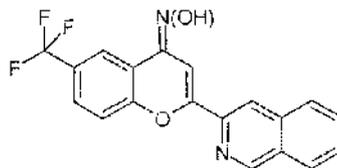
- 10 **Ejemplo 10:** Se aisló **2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometoxi-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 15 % en forma de un polvo de color amarillo y como una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 250-254 °C

- 15 EM (IEN⁺): 373,1 [C₁₉H₁₁F₃N₂O₃+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ (ppm): 11,34 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz, 1H).

- 20 **Ejemplo 11:** Se aisló **2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 10 %, partiendo de 2'-hidroxi-5'-trifluorometilacetofenona (ejemplo 11A) e isoquinolin-3-carboxilato de metilo. El producto sólido de color amarillo fue una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 245-247 °C

- 25 EM (IEN⁺): 357,1 [C₁₉H₁₁F₃N₂O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,79 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

- 30 **Ejemplo 11 A:** Se preparó **2'-hidroxi-5'-trifluorometil-acetofenona** usando los siguientes procesos (JACS, 2004, 126(3), 712-713). A una solución enfriada de 2'-metoxi-5'-trifluorometil-acetofenona (650 mg, 2,98 mmol) a -78 °C en diclorometano seco (40 ml) se le añadió lentamente una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (7,5 ml, 7,5 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La solución de color pardo-naranja se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 2 horas.

- 35 La solución se enfrió con hielo y se hidrolizó cuidadosamente con una solución acuosa 1 N de clorhidrato (40 ml). La fase orgánica se trató con HCl 1 N, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. La solución de filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 0-10 %) para producir 2'-hidroxi-5'-trifluorometil-acetofenona (467 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

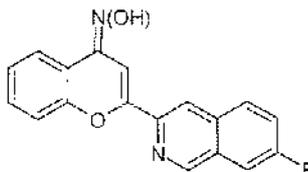
- 40 RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 12,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

- 45 **Ejemplo 11 B:** Se preparó **2'-metoxi-5'-trifluorometil-acetofenona** de la siguiente manera (documento US2003/0109574): En un baño de agua a temperatura ambiente, a una solución de ácido trifluorometanosulfónico (5 ml, 56,7 mmol) en una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución de 4-trifluorometil-anisol (2,0 g, 11,35 mmol) en anhídrido acético (2,15 ml, 22,7 mmol). La mezcla de color oscuro resultante se agitó durante 3 horas a

temperatura ambiente y después se vertió sobre agua enfriada con hielo (26 ml). El producto se extrajo varias veces con éter. La fase etérea se lavó con una solución al 10 % de hidrogenocarbonato sódico, agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/diclorometano: 0-50 %) para producir 2'-metoxi-5'-trifluorometil-acetofenona (1,7 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Ejemplo 12: Se aisló **2-(7-fluoro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 11 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 7-fluoro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 12A) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 233-235 °C

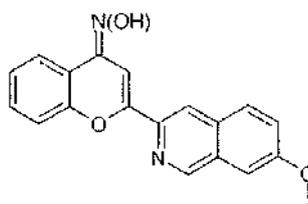
EM (IEN⁺): 307,0 [C₁₈H₁₁FN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,09 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 9,0 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,31 (td, J = 8,0 Hz, J = 1,3 Hz, 1H),

Ejemplo 12A: 7-fluoro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo: Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (300 mg, 1,47 mmol), dimetilformamida seca (1,5 ml), trietilamina (0,7 ml, 5,02 mmol), 2-acetamidoacrilato de metilo (273 mg, 1,91 mmol), *tris*-o-tolil-fosfina (89 mg, 0,29 mmol) y acetato de paladio (33 mg, 0,14 mmol). La solución se desgasificó con argón durante 10 min y después se calentó a 110 °C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/diclorometano: 0-80 %) para producir 7-fluoro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 39 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 9,0 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo 13: Se aisló **2-(7-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 3 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 7-fluoro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 12A). El producto sólido de color pardo fue una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.

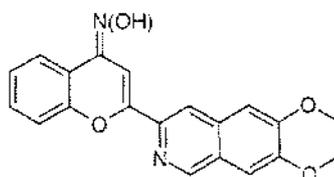


Pf: 239-241 °C

EM (IEN⁺): 319,1 [C₁₉H₁₄N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,02 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,30 (td, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 14: Se aisló **2-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 8 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 6,7-dimetoxi-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (documento US054777252) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

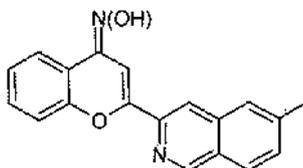


Pf: 266-269 °C

EM (IEN⁺): 349,0 [C₂₀H₁₆N₂O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ^1H del isómero principal Z: DMSO- d_6 δ (ppm): 10,99 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

- 5 **Ejemplo 15:** Se aisló **2-(6-metil-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 35 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 15A) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 245-247 °C

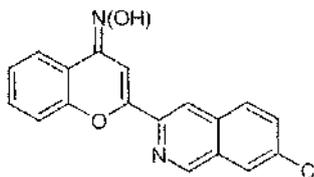
10 EM (IEN $^+$): 349,0 [C $_{19}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$ +H] $^+$ (m/z).

RMN ^1H del isómero principal Z: DMSO- d_6 δ (ppm): 11,06 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6-7,45 (m, 3H), 7,30 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 15A:** Se preparó **6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12A: Se hizo reaccionar 2-bromo-4-metilbenzaldehído con 2-acetamidoacrilato de metilo a 110 °C durante 18 horas para producir 6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (50 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H : CDCl $_3$ δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

- 20 **Ejemplo 16:** Se aisló **2-(7-cloro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 20 % usando el método A y D partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 7-cloro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 16A) en forma de un sólido de color amarillo pálido y una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



25 Pf: 260-261 °C

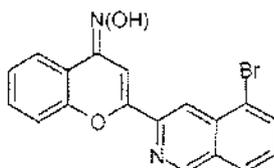
EM (IEN $^+$): 323,1 [C $_{18}$ H $_{11}$ ClN $_2$ O $_2$ +H] $^+$ (m/z).

RMN ^1H del isómero principal Z: DMSO- d_6 δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 8,6 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,30 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H).

- 30 **Ejemplo 16A:** Se preparó **7-cloro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12A: Se hizo reaccionar 2-bromo-5-clorobenzaldehído con 2-acetamidoacrilato de metilo a 110 °C durante 24 horas para producir 7-cloro-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (25 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H : CDCl $_3$ δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

- 35 **Ejemplo 17:** Se aisló **2-(5-bromo-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 15 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y 5-bromo-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 17A) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



40 Pf: 268-270 °C

EM (IEN $^+$): 366,9 [C $_{18}$ H $_{11}$ BrN $_2$ O $_2$ +H] $^+$ (m/z).

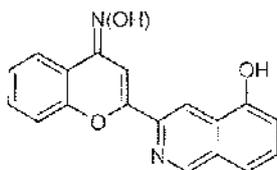
RMN ^1H del isómero principal Z: DMSO- d_6 δ (ppm): 11,17 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,32 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,9 Hz, 1H).

- 45 **Ejemplo 17A:** Se preparó **5-bromo-isoquinolin-3-carboxilato de metilo** usando el siguiente procedimiento descrito en el documento US054777252 para 6,7-dimetoxi-isoquinolin-3-carboxilato de metilo: Se trató éster metílico del ácido

5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (880 mg, 3,26 mmol) con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (1,62 mg, 7,19 mmol) en tetrahidrofurano seco (19 ml) a temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla oscura enfriada se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-100 %) para producir 5-bromo-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (793 mg, 91 %) en forma de un sólido de color beige.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,05 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Ejemplo 18: Se aisló **2-(5-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 14 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-(5-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 18A) en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 305,1 [C₁₈H₁₂N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 10,82 (s a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 18 A: Se preparó **2-(5-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** usando un procedimiento de acoplamiento de paladio descrito por K. W. Anderson (JACS, 2006, 128, 10694-10695):

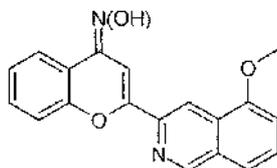
Una solución de 2-(5-bromo-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (370 mg, 0,87 mmol), hidróxido potásico (300 mg, 5,24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (40 mg, 0,043 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (37 mg, 0,087 mmol) en dioxano (1,9 ml) y agua (1,9 ml) se desgasificó con argón durante 5 min y después se calentó a 100 °C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-40 %) para producir 2-(5-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (230 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN⁺): 361,1,1 [C₂₂H₂₀N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: acetona-d₆ δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,35-7,20 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 19: Se aisló **2-(5-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 94 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-(5-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 19A) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 245-247 °C

EM (IEN⁺): 319,1 [C₁₉H₁₄N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,07 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 4,07 (s, 3H).

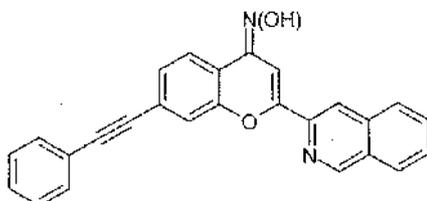
Ejemplo 19A: 2-(5-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima:

A una solución enfriada en un baño de hielo-agua de 2-(5-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (80 mg, 0,22 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 13 mg, 0,33 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió yodometano (15 µl, 0,24 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se hidrolizó con salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para producir 2-(5-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (65 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN⁺): 375,1 [C₂₃H₂₂N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

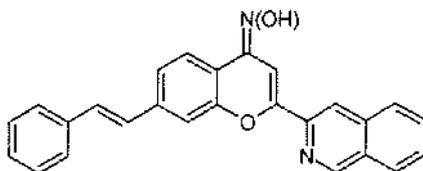
5 **Ejemplo 20: 2-isoquinolin-3-il-7-feniletinil-cromen-4-ona oxima**



10 Una solución de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima (52 mg, 0,142 mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,014 mmol), yoduro de cobre (5,3 mg, 0,028 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se desgasificó con argón durante 10 min y después se trató con trietilamina (30 μl, 0,213 mmol) y fenil acetileno (19 μl, 0,170 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante 18 horas y después se vertió sobre una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por HPLC preparativa (gradiente agua al 25-10 %/acetonitrilo + 0,05 % ácido trifluoroacético) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-fenil-etinil-cromen-4-ona oxima

15 (7,3 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.
EM (IEN⁺): 389,2 [C₂₆H₁₆N₂O₂]⁺ (m/z).

20 **Ejemplo 21:** Se aisló **2-isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 55 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-Isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 21A) en forma de un sólido de color amarillo y en como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 273-276 °C

EM (IEN⁺): 391,5 [C₂₆H₁₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).

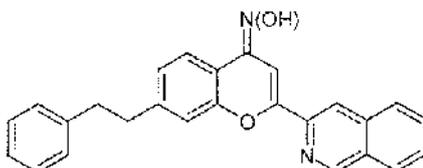
25 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,15 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,5-7,28 (m, 5H).

Ejemplo 21 A: 2-isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima:

30 En un vial para microondas, una solución de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (200 mg, 0,47 mmol), fluoruro de cesio (213 mg, 1,41 mmol) y ácido *trans*-estiril borónico (160 mg, 1,07 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,2 ml) y metanol (1,6 ml) se desgasificó con argón durante 20 min y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,026 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en radiación de microondas a 150 °C durante 5 min. Después de un periodo de refrigeración, la solución se diluyó con diclorometano y se absorbió sobre gel de sílice para purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente ciclohexano/diclorometano: 0-80 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima

35 (160 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.
EM (IEN⁺): 447,6 [C₃₀H₂₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).
40 RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,76 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 4H), 7,23 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 16 Hz, 1H),

45 **Ejemplo 22:** Se aisló **2-isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona oxima** usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 22A) en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 393,1 [C₂₆H₂₀N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,35-7,20 (m, 2H), 3,06 (s, 4H).

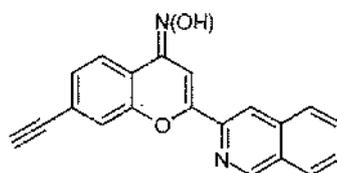
5

Ejemplo 22A: 2-Isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima:

Una solución de 2-isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (60 mg, 0,13 mmol) (*preparada usando el procedimiento descrito en el ejemplo 20 partiendo del ejemplo 2B*) y catalizador de Lindlar (22,5 mg) en tetrahidrofurano (9,2 ml) y metanol (1,8 ml) se agitó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título con un rendimiento del 60 %.

Ejemplo 23: Se aisló **7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 72 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 23A) en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E. El Ejemplo 23 se purificó por HPLC preparativa (gradiente agua 35-20 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %)

15



EM (IEN⁺): 313,4 [C₂₀H₁₂N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,29 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H).

20

Ejemplo 23 A: 7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima:

25

Una solución de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (120 mg, 0,28 mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (19 mg, 0,028 mmol), yoduro de cobre (10 mg, 0,056 mmol), trifenilfosfina (14 mg, 0,056 mmol) en una mezcla de dimetilformamida (3 ml) y acetonitrilo (3 ml) se desgasificó con argón durante 10 min y después se trató con dimetilamina (42 µl, 0,40 mmol) y trimetilsililacetileno (46 µl, 0,326 mmol). La solución se calentó a 90 °C durante 20 horas y después se vertió sobre una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 20-50 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-trimetilsililetinil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (63 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con carbonato potásico (39 mg, 0,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó metanol y el residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y la solución se concentró a sequedad para producir 7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (49 mg, 89 %) en forma de un sólido de color beige.

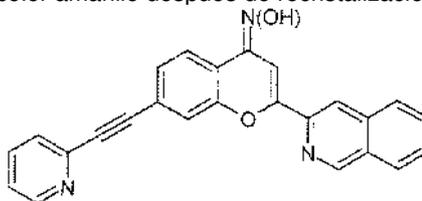
30

35

EM (IEN⁺): 369,3 [C₂₄H₂₀N₂O₂+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 24: Se aisló **2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 42 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 24A) en forma de un sólido de color amarillo después de recristalización en cloroformo caliente.

40



Pf: 248-251 °C

EM (IEN⁺): 390,5 [C₂₅H₁₅N₃O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,33 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,83-7,75 (m, 3H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,1 Hz, J = 5,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H).

45

Ejemplo 24 A: 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima:

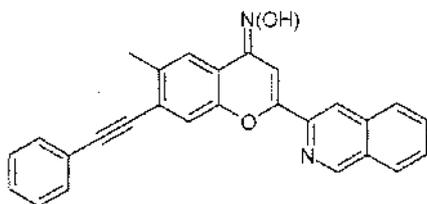
50

Una solución de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (150 mg, 0,35 mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (22 mg, 0,035 mmol), yoduro de cobre (13 mg, 0,071 mmol), trifenilfosfina (19

mg, 0,071 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se desgasificó con argón durante 10 min y después se trató con trietilamina (74 μ l, 0,53 mmol) y 2-etinilpiridina (45 μ l, 0,45 mmol). La solución se calentó a 120 $^{\circ}$ C en irradiación de microondas (potencia máxima = 80 W) durante 1 hora y después se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 20-40 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (100 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN 1 H: CDCl₃ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 25: Se preparó 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima con un rendimiento total del 18 % usando el método descrito en el ejemplo 23, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 3B) y fenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

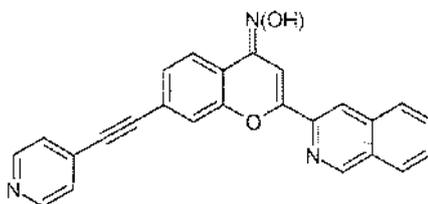


Pf: 248-250 $^{\circ}$ C

EM (IEN $^+$): 403,5 [C₂₇H₁₈N₂O₂+H] $^+$ (m/z).

RMN 1 H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,23 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 26: Se preparó 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-4-il)etinil-cromen-4-ona oxima con un rendimiento total del 6 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 2B) y 4-etinilpiridina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

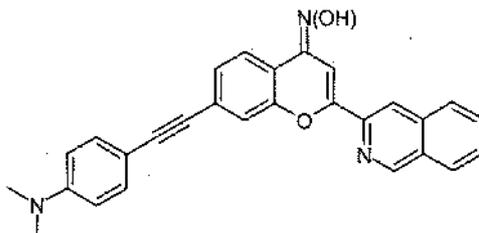


Pf: 265-270 $^{\circ}$ C

EM (IEN $^+$): 390,4 [C₂₅H₁₅N₃O₂+H] $^+$ (m/z).

RMN 1 H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 27: Se preparó 7-(4-dimetilaminofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima con un rendimiento total del 8 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 2B) y 4-dimetilaminofenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

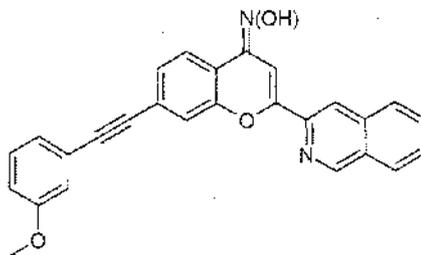


Pf: 235-240 $^{\circ}$ C

EM (IEN $^+$): 432,5 [C₂₈H₂₁N₃O₂+H] $^+$ (m/z).

RMN 1 H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45-7,25 (m, 3H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H).

Ejemplo 28: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-(3-metoxifenil)etnil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 22 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*- *tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y 3-metoxifenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 93/7 de isómeros de oxima Z/E.

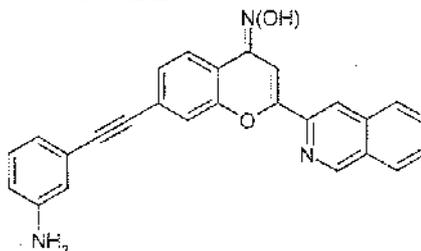


Pf: 248-251 °C

EM (IEN⁺): 419,5 [C₂₇H₁₈N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,28 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 29: Se preparó **7-(3-aminofenil)etnil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 17 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*- *tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y 3-aminofenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.

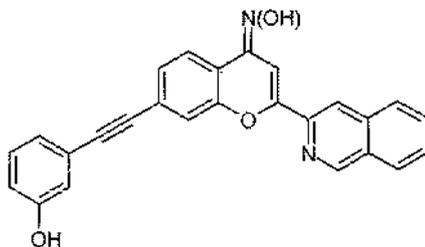


Pf: 272-275 °C

EM (IEN⁺): 404,4 [C₂₆H₁₇N₃O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,26 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H).

Ejemplo 30: Se preparó **7-(3-hidroxifenil)etnil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 28 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*- *tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y 3-hidroxifenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.

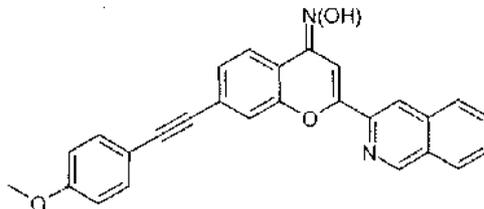


Pf: 255-259 °C

EM (IEN⁺): 405,4 [C₂₆H₁₆N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,5 Hz, 1H).

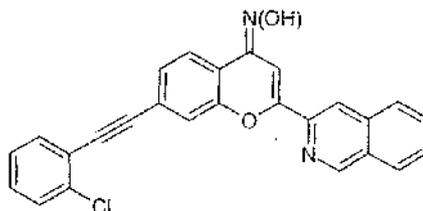
Ejemplo 31: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-(4-metoxifenil)etnil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 9 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*-*tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y 4-metoxifenilacetileno. El compuesto del título se purificó usando HPLC preparativa (gradiente agua al 35-20 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/05 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 419,1 [C₂₇H₁₈N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,31 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 32: Se preparó **7-(2-clorofenil)etnil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 10 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*-*tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y 2-clorofenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.

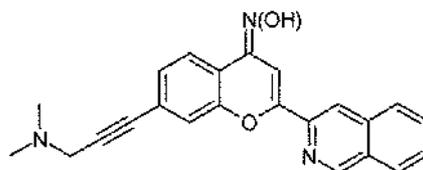


Pf: 292-297 °C

EM (IEN⁺): 423,4 [C₂₆H₁₅ClN₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,31 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80-7,65 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H).

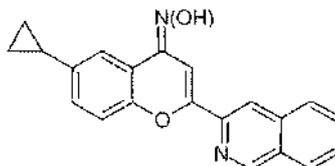
Ejemplo 33: Se preparó **7-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 20 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*-*tert*-butil oxima (ejemplo 2B) y *N,N*-dimetilamino-2-propino. El compuesto del título se purificó usando HPLC preparativa (gradiente agua al 70 - 55 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %) y se aisló en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 85/15 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 370,1 [C₂₃H₁₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 34: Se aisló **6-ciclopropil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 60 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-ciclopropil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O*-*tert*-butil oxima (ejemplo 34A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por HPLC preparativa (gradiente agua al 50 - 35 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %).

El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 85/15 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 329,2 [C₂₁H₁₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).

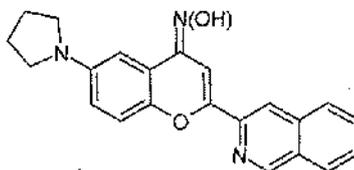
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,65 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,00 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Ejemplo 34 A: 6-Ciclopropil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

Una solución de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (100 mg, 0,236 mmol), acetato de paladio (3 mg, 0,014 mmol), fosfato potásico (175 mg, 0,826 mmol), diciclohexilbifenilfosfina (8 mg, 0,024 mmol), Se desgasificó pinacol éster del ácido ciclopropilborónico (99 mg, 0,59 mmol) en tolueno (3 ml) con argón durante 10 min. El reactor se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano: 0-80 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (18 mg, 20 %). EM (IEN⁺): 385,1 [C₂₅H₂₄N₂O₂+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 35: Se aisló 2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona oxima con un rendimiento del 63 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 35A) en forma de un sólido de color naranja después de trituración en cloroformo caliente. El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 97/3 de isómeros de oxima Z/E.



EM (IEN⁺): 358,1 [C₂₂H₁₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).

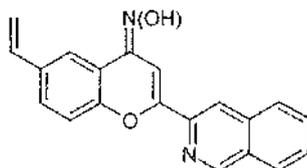
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 10,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 3,27 (s a, 4H), 1,98 (s a, 4H).

Ejemplo 35 A: 2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

Un vial se cargó con 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (100 mg, 0,236 mmol), Pd-PEPSSI@ (3 mg, 0,005 mmol), terc-butóxido potásico (40 mg, 0,354 mmol) y se purgó con argón durante 15 min. Se añadieron pirrolidina (24 μl, 0,283 mmol) y 1,2-dimetoxietano seco (1 ml) y la solución se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano: 0-80 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (64 mg, 65 %).

EM (IEN⁺): 414,5 [C₂₆H₂₇N₃O₂+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 36: Se aisló 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona oxima con un rendimiento del 40 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 36A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-40 %).



Pf: 198-200 °C

EM (IEN⁺): 315,3 [C₂₀H₁₄N₂O₂+H]⁺ (m/z).

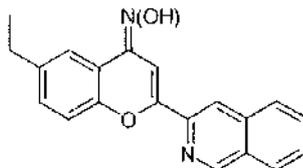
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 17,7 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H).

Ejemplo 36 A: 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

En un tubo cerrado herméticamente, se desgasificó con argón durante 15 min una solución de

6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (100 mg, 0,236 mmol) en tolueno. Se añadieron tributil(vinil)estaño (76 μ l, 0,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,012 mmol), se continuó desgasificando durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 8 horas. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-10 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (84 mg, 96 %). EM (IEN⁺): 371,0 [C₂₄H₂₂N₂O₂+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 37: Se aisló **6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 50 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 37A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-20 %)



Pf: 210-212 °C

EM (IEN⁺): 317,0 [C₂₀H₁₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).

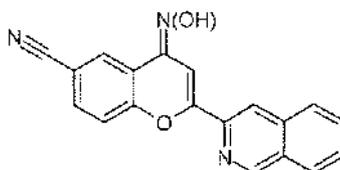
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 2,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 37 A: 6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima

Una solución de 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (50 mg, 0,135 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) se hidrogenó sobre paladio, Pd, al 10 %/C (10 mg) a 1 atmósfera a temperatura ambiente durante 6 a 8 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para producir 6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (46 mg, 90 %) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (td, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 2,71 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 38: Se preparó **6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 63 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 38A) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de recristalización en cloroformo caliente. El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 280 °C.

EM (IEN⁺): 314,3 [C₁₉H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

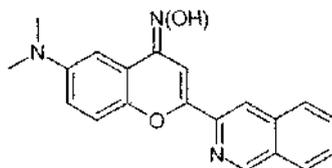
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,47 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 38 A: 6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima

En un vial para microondas, se desgasificó con argón durante 15 min una mezcla de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (50 mg, 0,118 mmol), cianuro de cinc (14 mg, 0,118 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4 mg, 0,003 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en irradiación de microondas durante 10 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 5 % de amoníaco, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-20 %) para producir 6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (33 mg, 76 %).

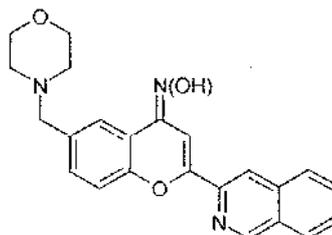
EM (IEN⁺): 370,4 [C₂₃H₁₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).

- 5 **Ejemplo 39:** Se preparó **6-dimetilamino-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 51 %, siguiendo el método descrito en el ejemplo 35, partiendo de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima y dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0 - 60 %).



- 10 Pf: 223-225 °C.
EM (IEN⁺): 332,1 [C₂₀H₁₇N₃O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 10,91 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 2,94 (s, 6H).

- 15 **Ejemplo 40:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 30 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 40A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-100 %). El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 70/30 de isómeros de oxima Z/E.

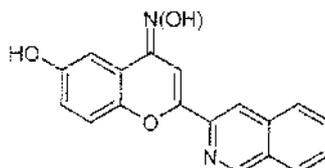


- 20 EM (IEN⁺): 388,5 [C₂₃H₂₁N₃O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 3,59 (s a, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,39 (a s, 4H).

- 25 **Ejemplo 40 A: 2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima**

- 30 En un tubo cerrado herméticamente, se desgasificó con argón durante 15 min una mezcla de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (100 mg, 0,236 mmol), carbonato de cesio (230 mg, 0,708 mmol), aducto de dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (10 mg, 0,012 mmol) y trifluoroborato potásico-metilmorfolina en tolueno (7,5 ml) y agua (2,5 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo tres veces con una solución 1 N de ácido clorhídrico. Las fases acuosas se neutralizaron con una solución 6 N de hidróxido sódico y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad para producir 2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (10 mg, 10 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional.
EM (IEN⁺): 444,2 [C₂₇H₂₉N₃O₃+H]⁺ (m/z).

- 40 **Ejemplo 41:** Se preparó **6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 56 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona *O-terc*-butil oxima (ejemplo 41A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-80 %). El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 255-260 °C.

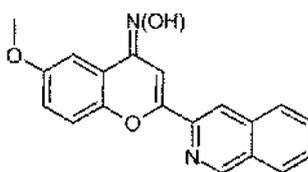
EM (IEN⁺): 305,0 [C₁₈H₁₂N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 10,96 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H),

Ejemplo 41 A: Se preparó **6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** con un rendimiento del 89 % siguiendo el método descrito en el ejemplo 18A, partiendo de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-20 %). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 42: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-6-metoxi-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 62 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-6-metoxi-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 42A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-80 %, después diclorometano/metanol: 0-10 %). El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 250-255 °C.

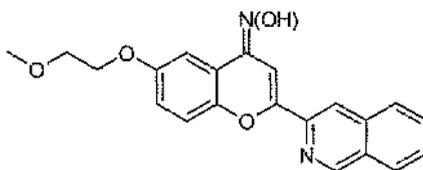
EM (IEN⁺): 319,0 [C₁₉H₁₄N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 42 A: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-6-metoxi-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** con un rendimiento del 67 % siguiendo el método descrito en el ejemplo 19A, partiendo de **6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** (ejemplo 41A). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-20 %).

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 43: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-6-(2-metoxi-etoxi)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 67 % usando el método descrito en el ejemplo 42 y 42A, partiendo de 6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 41A) y bromoetilmetiléter en lugar de yodometano. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 0-80 %), y en forma de una mezcla 85/15 de isómeros de oxima Z/E.

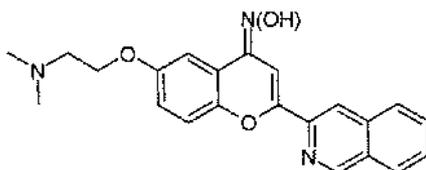


Pf: 198-204 °C.

EM (IEN⁺): 363,2 [C₂₁H₁₈N₂O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 44: Se preparó **6-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 66 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 44A) en forma de un sólido de color naranja y en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



Pf: 203-205 °C.

EM (IEN⁺): 376,5 [C₂₂H₂₁N₃O₃+H]⁺ (m/z).

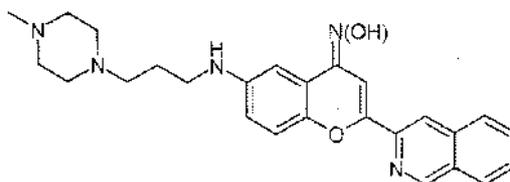
5 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (s, 6H).

Ejemplo 44 A: 6-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

10 A una solución fría de trifenilfosfina (110 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) en una atmósfera de argón se le añadieron sucesivamente 2-dimetilamino-etanol (30 μl, 0,27 mmol), una solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 190 μl, 0,41 mmol) y 6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (100 mg, 0,27 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad para producir

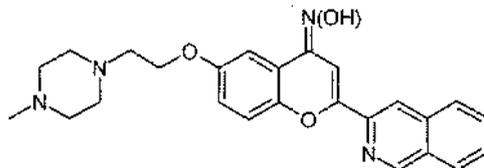
15 2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (30 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol: 0-20 %) EM (IEN⁺): 432,3 [C₂₆H₂₉N₃O₃+H]⁺ (m/z).

20 **Ejemplo 45:** Se preparó **2-isoquino/in-3-il-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 85 % usando el método descrito en los ejemplos 35 y 35A, partiendo de 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 4B) y 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



25 Pf: 208-211 °C.
EM (IEN⁺): 444,5 [C₂₆H₂₉N₅O₂+H]⁺ (m/z).
30 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 10,83 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,45-2,20 (m, 10H), 2,14 (s, 3H), 1,70 (m, 2H).

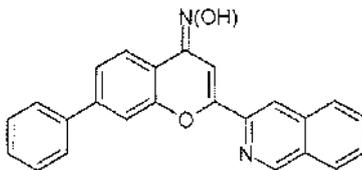
35 **Ejemplo 46:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 49 % usando el método descrito en los ejemplo 44 y 44A, partiendo de 6-hidroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 41A) y 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



40 Pf: 233-236 °C.
EM (IEN⁺): 431,3 [C₂₅H₂₆N₄O₃+H]⁺ (m/z).
45 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,03 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 47: Se aisló **2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 30 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 47A) en forma de un

sólido de color amarillo pálido después de recristalización en cloroformo caliente.



Pf: 275-278 °C

5 EM (IEN⁺): 365,4 [C₂₄H₁₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86-7,75 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

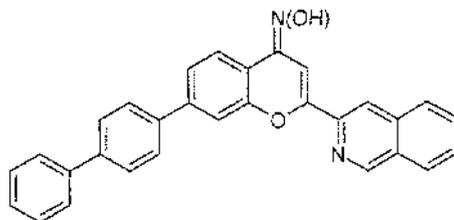
10 Ejemplo 47 A: 2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

En un tubo cerrado herméticamente, una solución de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (150 mg, 0,35 mmol) ácido fenilborónico (60 mg, 0,49 mmol) una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (350 μl, 0,70 mmol) en tolueno (2,4 ml) y etanol (0,5 ml) se desgasificó con argón durante 10 min y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 0,018 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en una atmósfera de argón a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se absorbieron sobre gel de sílice para purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente ciclohexano/diclorometano: 0-80 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (135 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (IEN⁺): 447,6 [C₃₀H₂₆N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: CDCl₃ δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (td, J = 6,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 48: Se aisló **7-(4-bifenil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona-oxima** con un rendimiento total del 26 % usando el método descrito en los ejemplos 47 y 47A, partiendo de 7-bromo-2-Isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima y ácido 4-bifenilborónico. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige después de trituración en cloroformo caliente y en forma de una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E

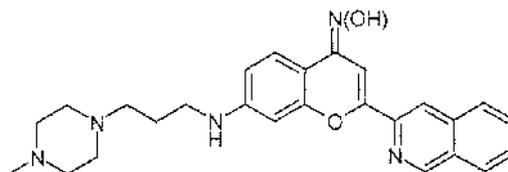


Pf: 283-285 °C

EM (IEN⁺): 441,0 [C₃₀H₂₀N₂O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96-7,68 (m, 11H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 49: Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 19 % usando el método descrito en el ejemplo 45, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 2B) y 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

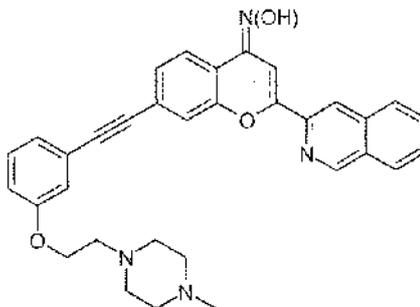


Pf: 228-233 °C.

EM (IEN⁺): 444,4 [C₂₆H₂₉N₅O₂+H]⁺ (m/z).

45 RMN ¹H: DMSO-d₆ δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,31 (m, 1H), 3,13 (m, 2H) 2,45-2,20 (m, 10H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

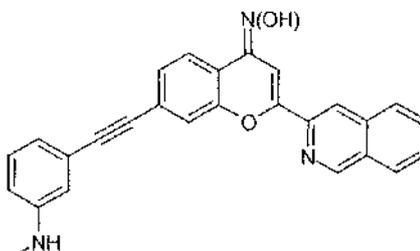
5 **Ejemplo 50:** Se preparó **2-Isoquinolin-3-il-7-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 9 % usando el método descrito en los ejemplos 44 y 44A, partiendo de 7-(3-hidroxifenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 30) y 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por HPLC preparativa (gradiente agua al 65-50 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %).



10 HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 4,94 min. EM (IEN⁺): 531,2 [C₃₃H₃₀N₄O₃+H]⁺ (m/z).

15 RMN ¹H del isómero principal Z: DMSO-d₆ δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 2,60-2,40 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

20 **Ejemplo 51:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-{3-metilaminofeniletinil}-cromen-4-ona oxima** usando el método D (etapa 2) partiendo de 2-isoquinolin-3-il-7-{3-metilaminofeniletinil}-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 51A). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por HPLC preparativa (gradiente agua al 50-35%/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %).



25 HPLC (gradiente H₂O al 95 % - 40 %/ACN + TFA al 0,05 % (en 12 min): > 90 %; TR = 12,25 min.

EM (IEN⁺): 418,1 [C₂₇H₁₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).

30 RMN ¹H del isómero principal Z: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,26 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 2,71 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

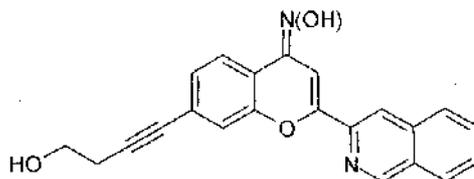
Ejemplo 51 A: 2-Isoquinolin-3-il-7-{3-metilaminofeniletinil}-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima.

35 Una solución de 7-(3-aminofeniletinil)-2-(Isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 29) (127 mg, 0,286 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadió a una suspensión fría de hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 24 mg, 0,608 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodometano (43 µl, 0,690 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se absorbieron sobre gel de sílice para purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente ciclohexano/diclorometano: 0-45 %) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-{3-metilaminofeniletinil}-cromen-4-ona O- *terc*-butil oxima (65 mg, 50 %) en forma de un sólido de color beige.

40 RMN ¹H: (300 MHz) CDCl₃ δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 3,78 (s a, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

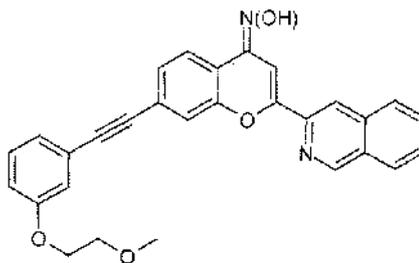
45 **Ejemplo 52:** Se preparó **7-(4-Hidroxi-but-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total

del 10 % usando el método descrito en el ejemplo 24, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 2B) y 3-butin-1-ol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 70/30 de isómeros de oxima Z/E.



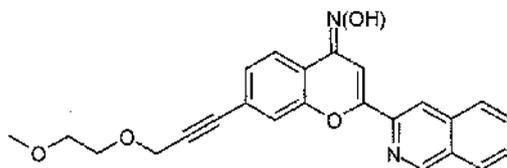
5 Pf: 238-240 °C.
EM (IEN⁺): 357,1 [C₂₂H₁₆N₂O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,72 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

15 **Ejemplo 53:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-feniletinil]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 48 % usando los métodos descritos en los ejemplos 42 y 42A, partiendo de 7-(3-hidroxifenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 30) y bromoetilmetiléter en lugar de yodometano. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-50 %).



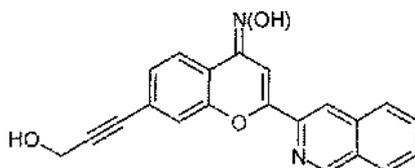
20 Pf: 155-160 °C.
EM (IEN⁺): 463,1 [C₂₉H₂₂N₂O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,28 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

25 **Ejemplo 54:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 7 % usando los métodos descritos en los ejemplos 42 y 42A, partiendo de 7-(3-hidroxiprop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 54A) y bromoetilmetiléter. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E después de trituración en éter dietílico.



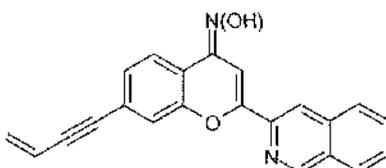
30 Pf: 158-160 °C.
EM (IEN⁺): 401,1 [C₂₄H₂₀N₂O₄+H]⁺ (m/z).
35 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,26 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 54 A: Se preparó **7-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento total del 58 % usando el método descrito en el ejemplo 23A, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 2B) y 2-propin-1-ol.



5
 RMN ¹H: (300 MHz) CDCl₃ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (2d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

10 **Ejemplo 55:** Se preparó **7-but-3-en-1-inil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** usando el método D (etapa 2) partiendo de 7-(but-3-en-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 55A). El compuesto del título se aisló con un rendimiento total del 93 % en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.

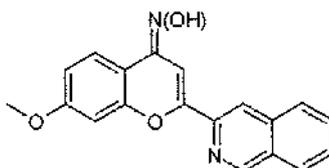


15
 Pf: > 210 °C dec.
 EM (IEN⁺): 339,1 [C₂₂H₁₄N₂O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,76 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,2 (dd, J = 17,5 Hz, J = 11,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

20
Ejemplo 55 A: 7-(but-3-en-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butiloxima. A una solución enfriada de 7-(4-Hidroxi-but-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 52) (200 mg, 0,485 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,067 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonio (75 μl, 0,970 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0 °C y se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad para producir 4-{4-[(E)-*terc*-butoxiimino]-2-isoquinolin-3-il-4H-cromen-7-il}-but-3-inil éster del ácido metanosulfónico. El éster metanosulfónico se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y se trató con carbonato potásico (201 mg, 1,46 mmol) y metil piperazina (73 mg, 0,728 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se absorbieron sobre gel de sílice para purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente ciclohexano/diclorometano: 0-45 %) para producir 7-(but-3-en-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (156 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30
 35 RMN ¹H: (300 MHz) CDCl₃ δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,05 (dd, J = 17,5 Hz, J = 11,1 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 17,5 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 11,2 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

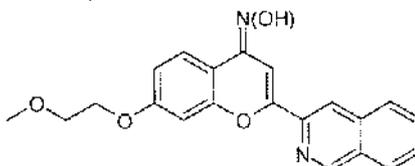
40 **Ejemplo 56:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-metoxi-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 18 % usando los métodos descritos en los ejemplos 41 y 42, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 2B). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y en forma de una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E.



45
 Pf: 246-248 °C.
 EM (IEN⁺): 319,0 [C₁₉H₁₄N₂O₃+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0

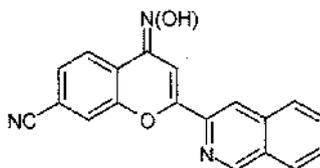
Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

5 **Ejemplo 57:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-(2-metoxi-etoxi)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 22 % usando los métodos descritos en los ejemplos 41 y 43, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 2B). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 20-50 %).



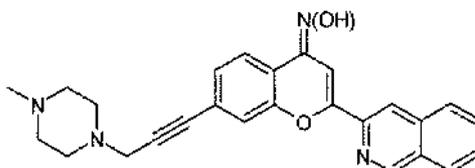
10 Pf: 223-225 °C.
EM (IEN⁺): 363,2 [C₂₁H₁₈N₂O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,84 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

15 **Ejemplo 58:** Se preparó **7-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 8 % usando los métodos descritos en los ejemplos 38 y 38A, partiendo de 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 2B). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-60 %).



20 Pf: 279-281 °C.
EM (IEN⁺): 314,3 [C₁₉H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,57 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12-8,00 (m, 3H), 7,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,75 (s, 1H).

25 **Ejemplo 59:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 67 % usando el método D (etapa 2) partiendo de 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 59A). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por HPLC preparativa (gradiente agua al 75-60 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético 0,05 %).

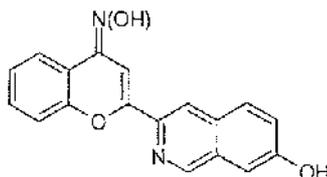


35 HPLC (gradiente H₂O al 95 % - 40 %/ACN + TFA al 0,05 % (en 12 min): > 95 %; TR = 8,45 min.
EM (IEN⁺): 425,2 [C₂₆H₂₄N₄O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H del isómero principal Z: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,86 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,80-3,20 (multipletes a, 8H), 2,92 (s, 3H).

40 **Ejemplo 59A:** 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima. A una solución enfriada de 7-(3-hidroxi-prop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 54A) (230 mg, 0,577 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,27 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (90 μl, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C y se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo de éster metanosulfónico se disolvió en acetona (3 ml) y se trató con carbonato potásico (239 mg, 1,73 mmol) y metil piperazina (87 mg, 0,866 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó

sobre sulfato sódico y se absorbió sobre gel de sílice para purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol: 90/10 después acetato de etilo/amoniaco 7 N en metanol: 90/10) para producir 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil- piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona *O-terc-butil oxima* (49 mg, 18 %) en forma de un sólido de color pardo.

5 **Ejemplo 60:** Se preparó **2-(7-hidroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 51 % usando el método descrito en el ejemplo 18, partiendo de 2-(7-cloro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima (ejemplo 16) en lugar de 2-(5-bromo-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona *O-terc-butil oxima*. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-80 %).

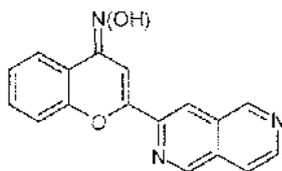


PF: 248-250 °C

EM (IEN⁺): 305,1 [C₁₈H₁₂N₂O₃+H]⁺ (m/z).

15 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,98 (s, 1H), 10,43 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H).

20 **Ejemplo 61:** Se aisló **2-[2,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima** usando los métodos A y D partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido [2,6]naftiridin-3-carboxílico (ejemplo 61A) en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por HPLC preparativa (gradiente agua al 75-60 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %).

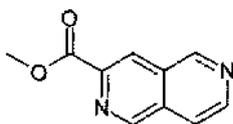


25 HPLC (gradiente H₂O al 95 % - 40 %/ACN + TFA al 0,05 % (en 12 min): > 95 %; TR = 9,04 min.

EM (IEN⁺): 290,1 [C₁₇H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

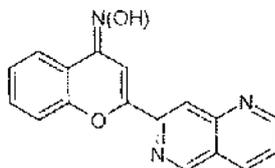
30 RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (td, J = 8,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 8,0 Hz, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 61A: 6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo



35 A una solución enfriada de 4-dimetoximetil-piridin-3-carbaldehído (tetrahedron letters 2004 (45), 553-556) (400 mg, 1,91 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió lentamente una solución de éster metílico del ácido acetilamino-(dimetoxi-fosforil)-acético (Synthesis 1984, 53-60) (503 mg, 2,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,31 ml, 2,1 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre una solución fría saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (49 ml) y se trató con láctico p-toluenosulfónico (315 mg, 1,66 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo de color pardo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir 6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo (241 mg, 62 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H: (300 MHz) CDCl₃ δ (ppm): 9,49 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Ejemplo 62: Se aisló **2-[1,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 7 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido [1,6]naftiridin-3-carboxílico (ejemplo 62A) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E después de purificación de HPLC preparativa (gradiente agua al 45-30 %/Metanol + ácido trifluoroacético al 0,05 %).



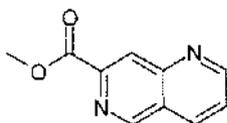
5

HPLC (gradiente H₂O al 85 % - 25 %/MeOH + TFA al 0,05 % (en 12 min): > 95 %; TR = 11,72 min (isómero Z); 12,09 min (isómero E).

EM (IEN⁺): 290,1 [C₁₇H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

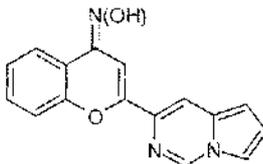
10 RMN ¹H del isómero principal Z: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,16 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,25-9,15 (m, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H),

15 **Ejemplo 62A:** Se preparó **6-metil-isoquinolin-3-carboxilato de metilo** con un rendimiento del 43 % de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 61A, partiendo de 3-dimetoximetil-piridin-2-carbaldehído en lugar de 4-dimetoximetil-piridin-3-carbaldehído.



20 RMN ¹H: (300 MHz) CDCl₃ δ (ppm): 9,39 (dd, J = 2,4 Hz, J = 0,75 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 4,3 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (dm, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,3 Hz, J = 4,1 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Ejemplo 63: Se aisló **2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 43 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico en forma de un sólido de color verde-amarillo después de recristalización en 1-butanol.



25

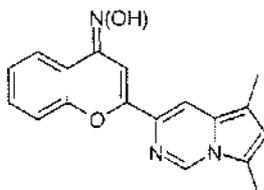
PF: 260-263 °C

HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 5,38 min.

EM (IEN⁺): 278,1 [C₁₆H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

30 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,97 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

35 **Ejemplo 64:** Se aisló **2-(5,7-dimetil-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima** en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento total del 19 % usando el método A y D partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido 5,7-dimetil-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico.



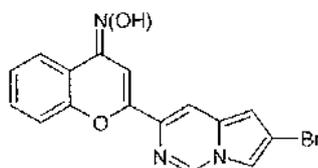
PF: > 250 °C dec.

40 HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 5,63 min.

EM (IEN⁺): 306,1 [C₁₈H₁₅N₃O₂+H]⁺ (m/z).

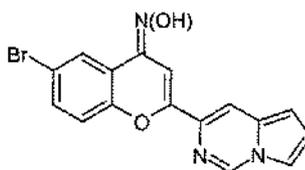
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,89 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 65: Se aisló **2-(6-bromo-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima** en forma de un sólido de color amarillo usando el método A y D partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido 6-bromo-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico.



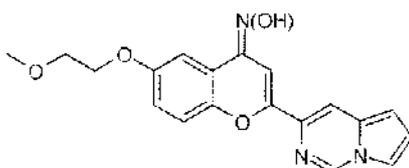
5 PF: 244-245 °C.
 HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 5,69 min.
 EM (IEN⁺): 356,1 [C₁₆H₁₀BrN₃O₂+H]⁺ (m/z).
 10 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d, J = 0,75 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H).

15 **Ejemplo 66:** Se preparó **6-bromo-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 34 % usando los métodos A y D, partiendo de 5'-bromo-2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 80/20 de isómeros de oxima Z/E después de purificación de HPLC preparativa (gradiente agua al 45-30 %/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 %).



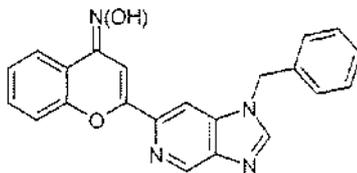
20 HPLC (gradiente de ACN al 5 % - 60 % / H₂O + TFA al 0,1 %): > 95 %; TR = 4,52 min (isómero Z); 3,95 min (isómero E).
 EM (IEN⁺): 357,9 [C₁₆H₁₀BrN₃O₂+H]⁺ (m/z).
 25 RMN ¹H del isómero principal Z: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,23 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 67:** Se preparó **6-metoxietoxi-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 23 % usando los métodos descritos en los ejemplos 41 y 43, partiendo de 6-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 66). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja.



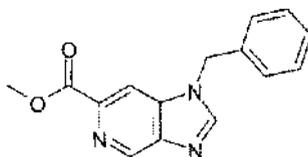
35 Pf: 212-215 °C.
 EM (IEN⁺): 352,1 [C₁₉H₁₇N₃O₄+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 3,8 Hz, J = 28 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Ejemplo 68: Se preparó **2-(1-bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 20 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido 1-bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (ejemplo 68A). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.



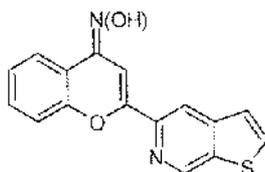
5
 Pf: 148-150 °C.
 EM (IEN⁺): 369,2 [C₂₂H₁₆N₄O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (s, 1H),
 10 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 6H), 5,66 (s, 2H).

Ejemplo 68 A: Éster metílico del ácido 1-bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico



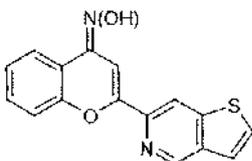
15 Una solución de H-His-(Bzl)-OH (2,0 g, 8,16 mmol) y formaldehído (37 % en agua, 0,92 ml 12,24 mmol) en agua (16 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (4,6 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de tionilo (0,6 ml, 8,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas y se concentró. El sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato
 20 sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad para producir éster metílico del ácido 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (1,58 g, 71 %). El éster se disolvió en tetrahidrofurano (26 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (2,9 g, 12,81 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo de color negro se disolvió en diclorometano y se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La solución
 25 acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente acetato de etilo/metanol: 0-10 %) para producir éster metílico del ácido 1-bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (525 mg, 34 %) en forma de un sólido de color beige.
 30 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo 69: Se preparó **2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 21 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico, J. Med. Chem. 2006, 49, 4425-4436). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige y una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



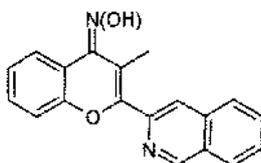
35
 Pf: 243-245 °C.
 EM (IEN⁺): 295,0 [C₁₆H₁₀N₂O₂S+H]⁺ (m/z).
 40 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H).

Ejemplo 70: Se preparó **2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 43 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico (J. Med. Chem. 2006, 49, 4425-4436). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



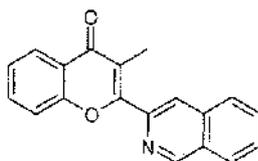
5 Pf: 272-275 °C.
EM (IEN⁺): 295,0 [C₁₆H₁₀N₂O₂S+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,05 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 79 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 71: 2-Isoquinolin-3-il-3-metil-cromen-4-ona oxima**



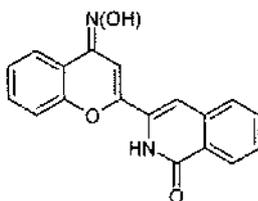
15 A una suspensión de 2-isoquinolin-3-il-3-metil-cromen-4-ona (ejemplo 71A) (200 mg, 0,69 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (96 mg, 1,39 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C en irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después de purificación de HPLC preparativa (gradiente agua al 45-30 %/Metanol + ácido trifluoroacético al 20 0,05 %) (9 mg, 4 %). HPLC (gradiente H₂O al 85 % - 25 %/MeOH + TFA al 0,05 % (en 12 min.): > 95 %; TR = 12,00 min.
EM (IEN⁺): 303,1 [C₁₉H₁₄N₂O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

25 **Ejemplo 71 A:** Se preparó **2-isoquinolin-3-il-3-metil-cromen-4-ona** con un rendimiento del 76 % usando el método A, partiendo de 2'-hidroxi-propiofenona y isoquinolin-3-carboxilato de metilo.



30 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 9,40 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84-7,65 (multipletes, 3H), 7,55 (dd, J = 8,5 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

35 **Ejemplo 72:** Se preparó **3-[4-[(E)-hidroxiimino]-4H-cromen-2-il]-2H-isoquinolin-1-ona** con un rendimiento del 9 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido y una mezcla 90/10 de isómeros de oxima Z/E.

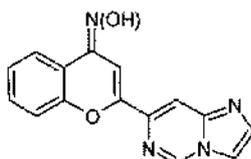


40 Pf: 310-315 °C dec.

EM (IEN⁺): 305,3 [C₁₈H₁₂N₂O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,66 (s a, 1H), 11,84 (s, 1H), 2,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90-7,74 (m, 3H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

- 5 **Ejemplo 73:** Se preparó **2-imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 0,3 % usando los métodos A y C, partiendo de 2'-hidroxi-acetofenona y éster etílico del ácido imidazo[1,2-c]pirimidin-7-carboxílico (US2003/236264). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 60/40 de isómeros de oxima Z/E después de purificación por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (diclorometano/metanol: 96/4).



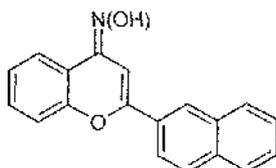
10

EM (IEN⁺): 279,1 [C₁₅H₁₀N₄O₂+H]⁺ (m/z).

HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 4,44 min (isómero E) y 4,59 min (isómero Z).

15

- 15 **Ejemplo 74 (Referencia):** Se aisló **2-naftalen-2-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 69 % usando el método D, partiendo de 2-naftalen-2-il-cromen-4-ona (compuesto 74A) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 95/5 de isómeros de oxima Z/E.



20

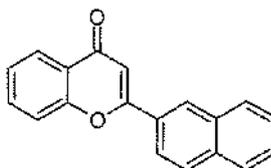
Pf: 224-226 °C

EM (IEN⁺): 288,0 [C₁₉H₁₃NO₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,92 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,28 (s, 1H).

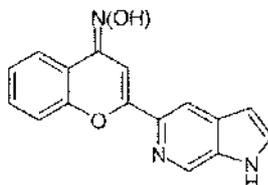
25

Compuesto 74A: 2-Naftalen-2-il-cromen-4-ona.

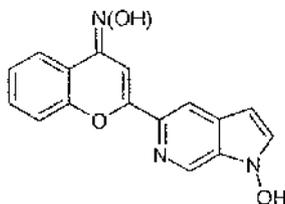


- 30 Método B: A una suspensión fría de ácido 2-naftoico (2,0 g, 11,6 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (1,12 ml, 12,7 mmol) y después dimetilformamida (10 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a sequedad para dar el cloruro de ácido 2-naftoico en bruto (2,5 g). El producto en bruto se disolvió en piridina seca (50 ml) en una atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y se trató con 2'-hidroxi-acetofenona (1,43 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml). La solución se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua para producir 2'-acetil-fenil éster del ácido naftaleno-2-carboxílico (2,7 g, 80 %). El éster se disolvió en dimetilsulfóxido (30 ml) en una atmósfera de argón y se trató con hidróxido potásico triturado recién preparado (1,4 g, 25,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se acidificó a pH 3-4 con una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó al vacío para producir 1-(2-hidroxi-fenil)-3-naftalen-2-il-propano-1,3-diona (1,44 g, 86 %). La dicetona se disolvió en dimetilsulfóxido (25 ml), se trató con monohidrato del ácido para-toluenosulfónico (660 mg, 3,47 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para producir 2-Naftalen- 2-il-cromen-4-ona (956 mg, 70 %) en forma de un sólido de color pardo.

45 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 8,02-7,87 (m, 4H), 7,74 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45 (td, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H).

Ejemplo 75: 2-(1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima

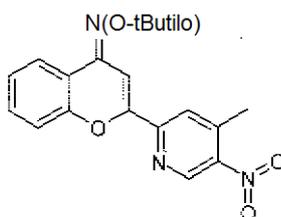
- 5 Pf: 270-275 °C dec.
 EM (IEN⁺): 278,1 [C₁₆H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,89 (a s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H).

10 Ejemplo 76: 2-(1-Hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima

- EM (IEN⁺): 294,0 [C₁₆H₁₁N₃O₃+H]⁺ (m/z).
 15 RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,99 (a s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

Los **Ejemplos 75 y 76** se prepararon simultáneamente mediante el siguiente procedimiento:

- 20 A una suspensión de 2-(4-metil-5-nitro-piridin-2-il)-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 75A) (250 mg, 0,70 mmol) en dimetilformamida (6 ml) en una atmósfera de argón se le añadió dimetilformamida-dimetilacetato (127 μl, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en etanol absoluto. Se añadió negro de paladio al 10 % (50 mg) y la mezcla se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo al 0-20 %) para dar una mezcla 70/30 de
- 25 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima y 2-(1-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (165 mg, 70 %). Las oximas protegidas con *terc*-butilo de la última mezcla (70 mg) se trataron con tetracloruro de titanio (0,63 mmol) en diclorometano (6 ml) (método D, etapa 2) para producir por separado después de purificación por cromatografía ultrarrápida
- 30 (diclorometano/acetato de etilo: gradiente 50-100 %) y HPLC preparativa (gradiente de agua al 70-55 %/metanol + ácido trifluoroacético al 0,05 %) 2-(1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima (ejemplo 75; 39 mg, 70 %) y 2-(1-hidroxi- 1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima (ejemplo 77; 5 mg, 8 %).

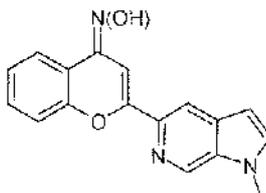
35 Ejemplo 75 A: 2-(4-Metil-5-nitro-piridin-2-il)-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima

- 40 Una solución de 2'-hidroxiacetofenona (1,68 g, 12,39 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) en una atmósfera de argón se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con lioo hexametildisilazano (1 M en tetrahidrofurano, 2,25 ml, 2,25 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 1 y a -10 °C durante 2 horas, después se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución de éster metílico del ácido 4-metil-5-nitro-piridin-2-carboxílico (documento WO2005/103003) (2,42 g, 12,39 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La solución de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución enfriada con hielo 1 N de ácido clorhídrico

(200 ml) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en ácido acético (60 ml), se trataron con ácido sulfúrico (0,33 ml) y se calentaron a 100 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se añadió con agua y se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 2-(4-metil-5-nitro-piridin-2-il)-cromen-4-ona (2,33 g, 66 %) en forma de un sólido de color pardo. La cromen-4-ona anterior (770 mg, 2,72 mmol) se trató con clorhidrato de *tert*-butilhidroxilamina (685 mg, 5,45 mmol) en metanol (20 ml) a 130 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas (método D, etapa 1) para producir el compuesto del título (394 mg, 41 %) después de purificación por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/diclorometano al 0-80 %) en forma de un sólido de color oro.

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 77: 2-(1-Metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima

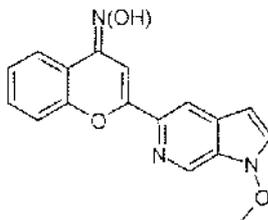


Pf: 270-275 °C dec.

EM (IEN⁺): 292,1 [C₁₇H₁₃N₃O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo 78: 2-(1-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima



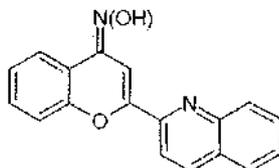
EM (IEN⁺): 308,0 [C₁₇H₁₃N₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,92 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,29 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H).

Los **Ejemplos 77 y 78** se prepararon simultáneamente mediante el siguiente procedimiento:

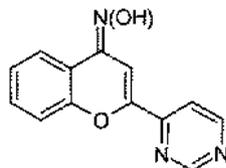
Una mezcla 70/30 de 2-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima y 2-(1-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima (77 mg) en dimetilformamida (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 10 mg, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con yodometano (16 µl, 0,25 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto de 2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima y 2-(1-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima se trató con tetracloruro de titanio (0,70 mmol) en diclorometano (7,5 ml) (método D) para producir por separado después de purificación por HPLC preparativa (gradiente de agua al 65-50 %/metanol + ácido trifluoroacético al 0,05 %), 2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima (ejemplo 77, 17 mg) y 2-(1-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima (ejemplo 78, 12 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

Ejemplo 79 (Referencia): Se preparó **2-quinolin-2-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 24 % usando el método B y D como se ha descrito en el compuesto A, partiendo de cloruro de quinaldilo. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



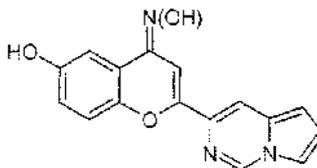
5
 Pf: 232-235 °C
 EM (IEN⁺): 289,0 [C₁₈H₁₂N₂O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5, 1H), 8,19 (d, J = 8,7, 1H), 8,14 (d, J = 8,5, 1H), 8,07 (d, J = 8,5, 1H), 7,93 (d, J = 8,3, 1H), 7,85 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (td, J = 7,9 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,31 (td, J = 7,1 Hz, J = 1,4 Hz, 1H),

Ejemplo 80 (Referencia): Se preparó **2-pirimidin-4-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 61 % usando el método A y D, partiendo de 2'-hidroxiacetofenona y éster metílico del ácido pirimidin-4-carboxílico. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



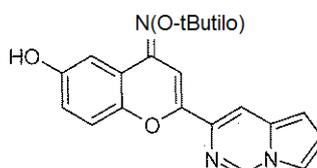
15
 Pf: 208-211 °C
 EM (IEN⁺): 240,1 [C₁₃H₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,37 (s a, 1H), 9,31 (d, J = 1,3, 1H), 9,04 (d, J = 5,3, 1H), 8,05 (dd, J = 5,3, J = 8,7, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, J = 1,5, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H).

Ejemplo 81: Se preparó **6-hidroxi-2-pirrolol[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** usando el método D (etapa 2) partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolol[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima (ejemplo 81A) y se aisló en forma de un polvo de color amarillo.



25
 Pf: 263-235 °C.
 EM (IEN⁺): 294,1 [C₁₆H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H).

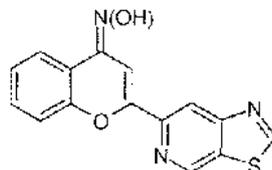
Ejemplo 81 A: Se preparó **6-hidroxi-2-pirrolol[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima** con un rendimiento del 59 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 18A, partiendo de 6-bromo-2-pirrolol[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (oxima protegida con *tert*-butilo del ejemplo 66). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



40

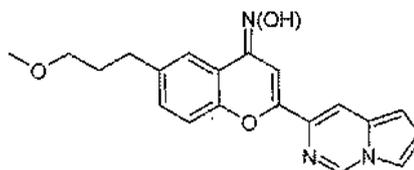
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 1,41 (s, 9H).

- 5 **Ejemplo 82:** Se preparó **2-tiazolo[5,4-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 0,2 % usando el método descrito en el ejemplo 75A, partiendo de éster etílico del ácido tiazolo[5,4-c]piridin-6-carboxílico (documento US6342606).



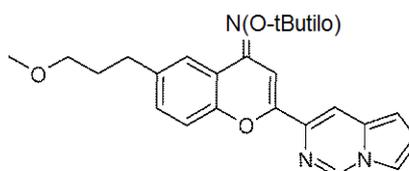
- 10 HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 95 %; TR = 5,11 min.
EM (IEN⁺): 296,1 [C₁₅H₉N₃O₂S+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 83: Se preparó **6-(3-metoxi-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 32 % usando el método D (etapa 2) partiendo de 6-(3-metoxi-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 83A) y se aisló en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 95/5 de isómeros Z/E.



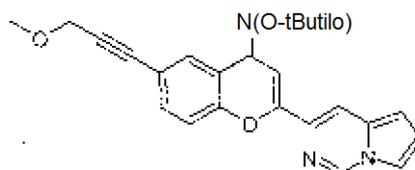
- 15 Pf: 172-173 °C.
EM (IEN⁺): 350,2 [C₂₀H₁₉N₃O₃+H]⁺ (m/z).
20 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 83 A: **6-(3-Metoxi-propil)-2-pirrolo[1,2-c]piridin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima**



- 25 Una solución de 6-(3-Metoxi-prop-1-inil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 83B) (30 mg, 0,075 mmol) y negro de platino al 10 % (10 mg) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite® y los
30 filtrados de concentraron a sequedad para producir el compuesto del título (18 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): > 80 %; TR = 6,47 min.
EM (IEN⁺): 405,5 [C₂₄H₂₇N₃O₃+H]⁺ (m/z).

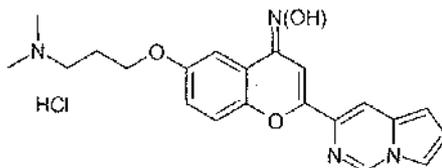
- 35 **Ejemplo 83 B:** Se preparó **6-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 39 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23A, partiendo de 6-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (oxima protegida con terc-butilo del ejemplo 66) y 3-Metoxi-propino. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 84: Clorhidrato de 6-(3-dimetilamino-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima

Se preparó **6-(3-dimetilamino-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 22 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 42A, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y clorhidrato de (3-cloro-propil)-dimetil-amina. El compuesto se trató con una solución 1,25 N de cloruro de hidrógeno en isopropanol para producir clorhidrato de 6-(3-dimetilamino-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima en forma de un sólido de color naranja.

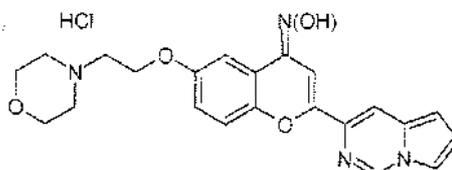


Pf: > 270 °C dec.

EM (IEN⁺): 793,2 [C₂₁H₂₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s a, 1H), 10,38 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,79, 2,77 (2s, 6H), 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 85: Se preparó **clorhidrato de 6-(3-morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 65 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(3-morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 85A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

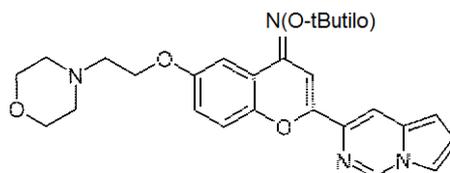


Pf: > 270 °C dec.

EM (IEN⁺): 407,3 [C₂₂H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,99 (s a, 1H), 10,67 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 3,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,98 (d a, J = 11,1 Hz, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,30-3,12 (m, 2H).

Ejemplo 85 A: 6-(3-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima



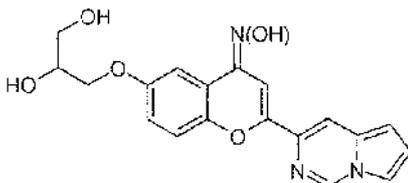
Una mezcla de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 81A) (100 mg, 0,286 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (80 mg, 0,430 mmol) y carbonato potásico (119 mg, 0,858 mmol) en acetona seca (2,5 ml) se agitó a 60 °C durante 20 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 20-100 %) para producir el compuesto del título (89 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 25 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,63

(d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 (m a, 2H), 3,79 (m a, 4H), 2,89 (m a, 2H), 2,63 (m a, 4H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 86: 6-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima

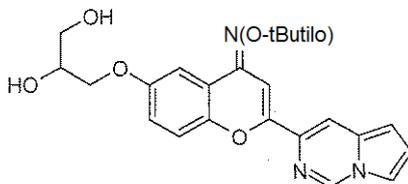
5 Una solución de 6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 86A) (100 mg, 0,236 mmol) en tolueno (8 ml) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (2 ml) y se calentó a 60 °C durante 5,5 horas. La solución se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 0-100 %, después acetato de etilo/metanol: 90/10) para producir el compuesto del título (38 mg, 44 %) en forma de un sólido de color pardo-amarillo.



EM (IEN⁺): 368,1 [C₁₉H₁₇N₃O₅+H]⁺ (m/z).

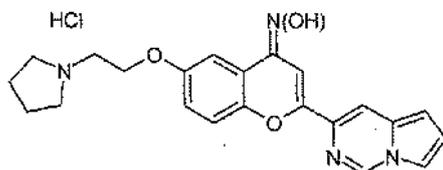
15 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,92 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,81 (m, 1H).

20 **Ejemplo 86 A:** Se preparó **6-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima** con un rendimiento del 74 % usando el método descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 81A) y 3-cloro-1,2-propandiol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



25 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,30-4,00 (m, 3H), 3,95-3,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

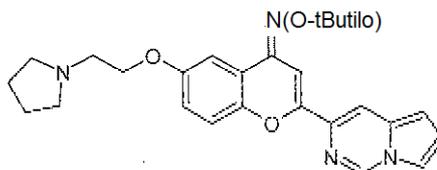
30 **Ejemplo 87:** Se preparó **6-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 37 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.



Pf: > 260 °C dec.

EM (IEN⁺): 391,2 [C₂₂H₂₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).

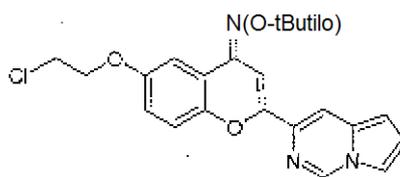
35 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s a, 1H), 10,16 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 87 A: 6-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima

Una mezcla de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 87B) (64 mg, 0,16 mmol), carbonato potásico (64 mg, 0,46 mmol) y pirrolidina (19 μ l, 0,24 mmol), en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 18 horas. La suspensión de color amarillo se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/metanol al 0-2 %) para producir el compuesto del título (49 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

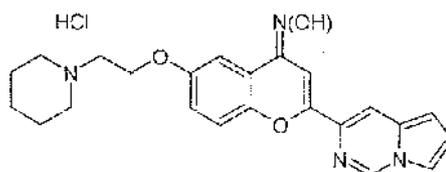
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m a, 2H), 3,24-3,09 (m, 2H), 3,08-2,60 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 87 B: Se preparó 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima con un rendimiento del 60 % usando el método descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 81A) y 1,2-dicloroetano en dimetilformamida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 88: Se preparó 6-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato con un rendimiento total del 27 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 81A) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina.

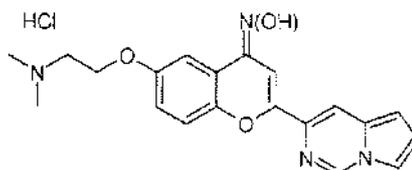


Pf: > 255 °C dec.

EM (IEN⁺): 405,2 [C₂₃H₂₄N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s a, 1H), 10,26 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).

Ejemplo 89: Se preparó 6-(2-dimetilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-croman-4-ona oxima, clorhidrato con un rendimiento total del 39 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 81A) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-dimetilamina.

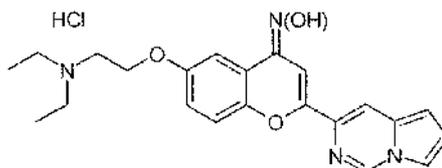


Pf: > 275 °C dec.

EM (IEN⁺): 365,2 [C₂₀H₂₀N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

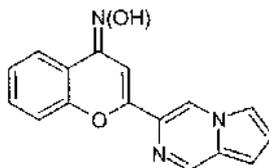
Ejemplo 90: Se preparó **6-(2-dietilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2- c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y clorhidrato 1-(2-cloroetil)-dietilamina.



EM (IEN⁺): 393,2 [C₂₂H₂₄N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,23 (m, 4H); 1,26 (m, 6H).

Ejemplo 91: Se preparó **2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 41 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxiacetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (ejemplo 91A). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido.

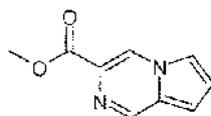


Pf: > 276-277 °C.

EM (IEN⁺): 278,0 [C₁₆H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,96 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 3,9 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

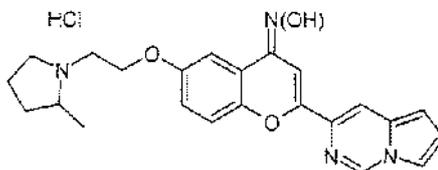
Ejemplo 91 A: Éster metílico del ácido pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico



Una solución de éster metílico del ácido di-(2-*terc*-butoxicarbonil)-amino-3-(2-formil-pirrol-1-il)-propiónico (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, 3317-3324) (500 mg, 1,26 mmol) en ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada fría de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 0-100 %) para producir éster metílico del ácido 3,4-dihidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (169 mg, 75 %) en forma de un aceite de color naranja. Este aceite se disolvió en diclorometano y se trató con dióxido de manganeso (800 mg, 9,2 mmol) a 40 °C durante 1 hora. Los sólidos de color negro se retiraron por filtración sobre Celite® y se lavaron abundantemente con diclorometano. El filtrado se concentró a sequedad para producir éster metílico del ácido pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (130 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

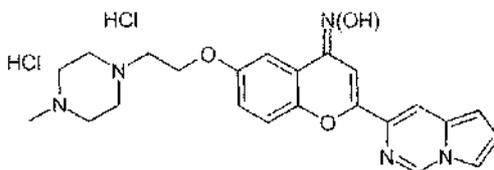
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 4,1 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 92: Se preparó **6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 22 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 2-metilpirrolidina.



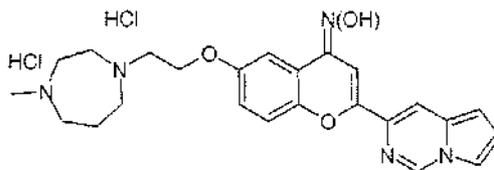
5
EM (IEN⁺): 405,3 [C₂₃H₂₄N₄O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,98 (s a, 1H), 10,19 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,60-3,30 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,43 (d, J = 8,9 Hz, 3H).

Ejemplo 93: Se preparó **6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 26 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4-metilpiperazina.



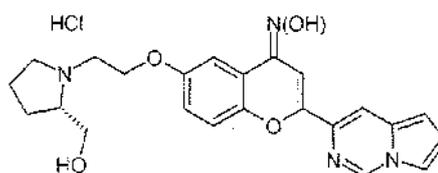
15
Pf: > 230 °C dec.
EM (IEN⁺): 420,2 [C₂₃H₂₅N₅O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,56 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,00-3,20 (multipletes, 10H), 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 94: Se preparó **6-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 13 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 1-metil-[1,4]diazepano.



30
Pf: > 210 °C dec.
EM (IEN⁺): 434,3 [C₂₄H₂₇N₅O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,10-2,70 (multipletes, 11H), 1,84 (m, 2H).

35
Ejemplo 95: Se preparó **6-[2-((S)-2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 8 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 2-((S)-2-hidroxi metilpirrolidina.



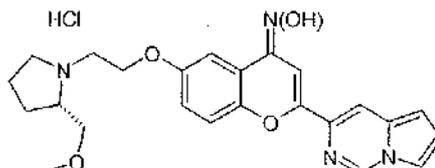
40

Pf: > 220 °C dec.

EM (IEN⁺): 421,3 [C₂₃H₂₄N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,85-3,60 (multipletes, 3H), 3,60-3,40 (multipletes, 3H), 3,34-3,19 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 96: Se preparó **6-[2-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 40 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 2-((S)-2-metoximetilpirrolidina.

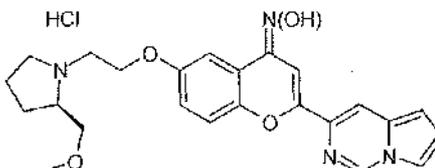


Pf: > 225 °C dec.

EM (IEN⁺): 435,3 [C₂₄H₂₆N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,99 (s a, 1H), 10,39 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,85-3,45 (multipletes, 6H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,20-1,80 (multipletes, 3H), 1,75-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 97: Se preparó **6-[2-((R)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 33 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 2-((R)-2-metoximetilpirrolidina.

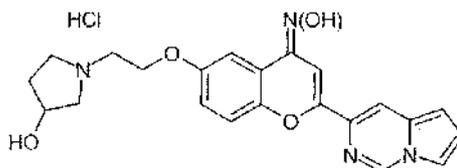


Pf: 210 °C dec.

EM (IEN⁺): 435,3 [C₂₄H₂₆N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s a, 1H), 10,39 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,85-3,45 (multipletes, 6H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,22-1,80 (multipletes, 3H), 1,78-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 98: Se preparó **6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 23 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 3-pirrolidinol.

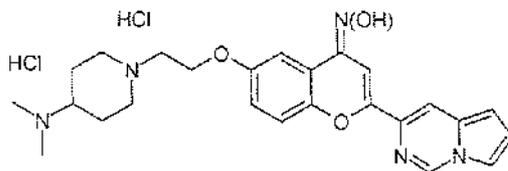


Pf: > 230 °C dec.

EM (IEN⁺): 407,2 [C₂₂H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,96 (s a, 1H), 10,62 (s a, 1H), 10,39 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,80-3,05 (multipletes, 6H), 3,35-3,15 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 0,5 H), 2,10-1,75 (multipletes, 1,5H).

Ejemplo 99: Se preparó **6-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c] pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 30 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4-dimetilaminopiperidina.



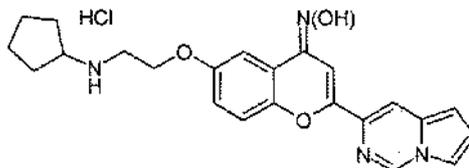
5

Pf: > 255 °C dec.

EM (IEN⁺): 448,3 [C₂₅H₂₉N₅O₃+H]⁺ (m/z).

10 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,30-10,80 (s a, 3H), 9,23 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1 H), 3,73 (d a, J = 11,4 Hz, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,38 (m a, 1H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,73, 2,72 (2s, 6H), 2,35-2,00 (multipletes, 4H).

15 **Ejemplo 100:** Se preparó **6-(2-ciclopentilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 17 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y ciclopentilamina.

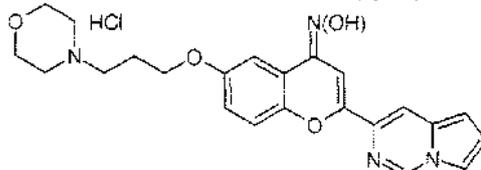


Pf: > 230 °C dec.

20 EM (IEN⁺): 405,3 [C₂₃H₂₄N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,98 (s a, 1H), 9,22 (s, 1 H), 9,01 (s a, 2H), 8,05 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,4 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,80-1,45 (multipletes, 6H).

25 **Ejemplo 101:** Se preparó **6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 29 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 101A) y morfolina.

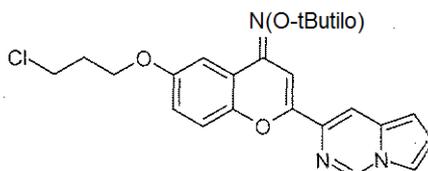


30 Pf: > 220 °C dec.

EM (IEN⁺): 421,3 [C₂₃H₂₄N₄O₄+H]⁺ (m/z).

35 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,05 (s a, 2H), 9,22 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,4 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,12 (m, 2H), 3,97 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 101 A: Se preparó **6-(3-Cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima** con un rendimiento del 27 % usando el método descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 81A) y 1-bromo-3-cloropropano en dimetilformamida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

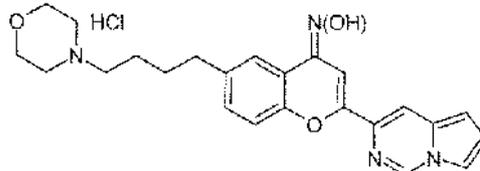


5

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 3,8 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (quint., J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

10

Ejemplo 102: Se preparó **6-(4-morfolin-4-il-butil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 45 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 4-{4-[(E)-terc-butoxiimino]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-il}-butil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 102A) y morfolina.



15

Pf: 180-185 °C.

EM (IEN⁺): 419,3 [C₂₄H₂₆N₄O₃+H]⁺ (m/z).

20

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,97 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 102A: **4-{4-[(E)-terc-butoxiimino]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-il}-butil éster del ácido metanosulfónico.**

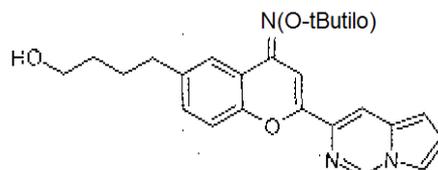
25

Una solución enriada con hielo de 6-(4-hidroxi-butil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (115 mg, 0,28 mmol) (ejemplo 102B) en diclorometano (5 ml) se trató con trietilamina (100 μl, 0,7 mmol) y gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (26 μl, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El mesilato en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Ejemplo 102 B: Se preparó **6-(4-hidroxi-butil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima** con un rendimiento total del 17 % usando los métodos descritos en los ejemplos 83A y 83B, partiendo de 6-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (oxima protegida con terc-butilo del ejemplo 66) y but-3-in-1-ol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

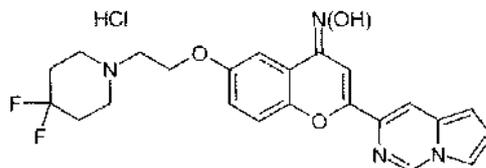
35



40

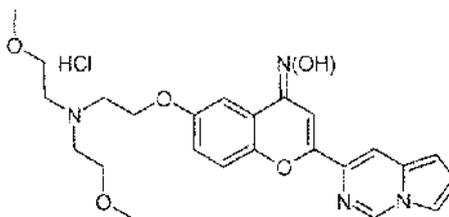
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 37 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,8 Hz, J = 3,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 103: Se preparó **6-(4,4-difluoro-piperidin-1-y)-2-pirrolo[1,2-c] pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 48 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4,4-difluoropiperidina.



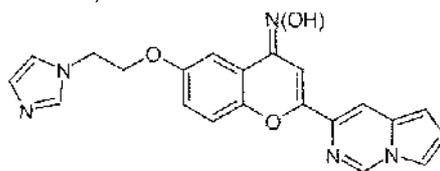
5
EM (IEN⁺): 441,1 [C₂₃H₂₂F₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,27 (s a, 1 H), 10,99 (s a, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 4H).

10
Ejemplo 104: Se preparó **6-{2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-etoxi}-2-pirrolo[1,2-c] pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 40 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y bis-(2-metoxietil)-amina.



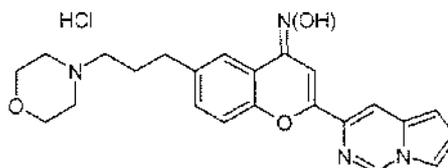
15
Pf: 155-160 °C.
EM (IEN⁺): 453,3 [C₂₄H₂₈N₄O₅+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (s a, 1 H), 10,23 (s a, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,3 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,31 (s, 6H).

25
Ejemplo 105: Se preparó **6-(2-imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c] pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 57 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y imidazolato sódico (preparado *in situ* a partir de imidazol e hidruro sódico en dimetilformamida).



30
Pf: > 250 °C dec.
EM (IEN⁺): 388,2 [C₂₁H₁₇N₅O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,86 (s a, 1H), 9,21 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,11 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,3 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,30 (m, 2H).

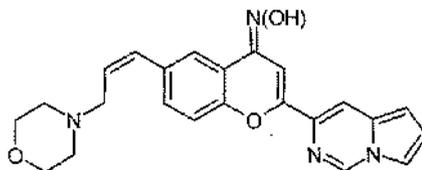
35
Ejemplo 106: Se preparó **6-(3-morfolin-4-il-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 4 % usando los métodos descritos en los ejemplos 102, 102A y 102B, partiendo de 6-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 66) y prop-2-in-1-ol.



EM (IEN⁺): 405,2 [C₂₃H₂₄N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,91 (s a, 1H), 10,20 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 775 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H).

Ejemplo 107: Se aisló **6-((Z)-3-Morfolin-4-il-propenil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** en forma de un subproducto durante la síntesis del ejemplo 106.

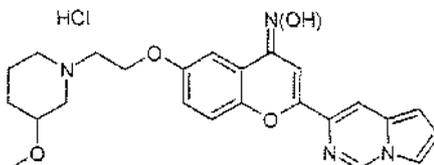


10

EM (IEN⁺): 403,2 [C₂₃H₂₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 108: Se preparó **6-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 37 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 87B) y 3-metoxi-piperidina.

15



Pf: 178-184 °C.

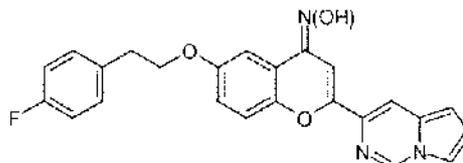
EM (IEN⁺): 435,3 [C₂₄H₂₆N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,07 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,55-4,35 (m, 2H), 3,80-2,75 (multipletes, 7H), 3,31 (s, 3H), 2,20-1,15 (multipletes, 4H).

20

Ejemplo 109: Se preparó **6-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 9 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 81A) y 1-(2-Cloroetil)-4-fluorobenceno.

25



Pf: 234-236 °C.

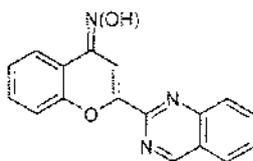
EM (IEN⁺): 416,3 [C₂₄H₁₈N₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,91 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,73 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

30

Ejemplo 110: Se preparó **2-quinazolin-2-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 23 % usando los métodos A y D, partiendo de 2'-hidroxiacetofenona y quinazolin-2-carboxilato de etilo.

35



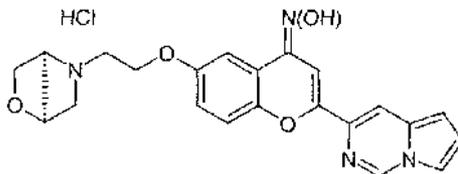
Pf: 239-241 °C.

EM (IEN⁺): 290,1 [C₁₇H₁₁N₃O₂+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,28 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (td, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (td, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,3 Hz, J = 1,3 Hz, 1H).

40

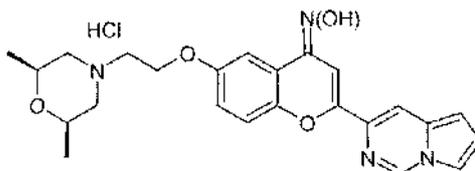
Ejemplo 111: Se preparó **6-[(1S,4S)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona, clorhidrato** con un rendimiento total del 37 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano.



EM (IEN⁺): 419,1 [C₂₃H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s a, 1H), 10,41 (s a, 1H), 9,23 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 9,2 Hz, J = 4,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 4,0 Hz, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 4H), 3,35-3,05 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H).

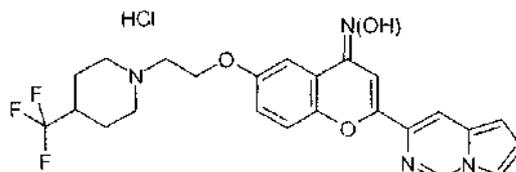
Ejemplo 112: Se preparó **6-[2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 17 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y (*cis*)-2,6-dimetilmorfolina.



EM (IEN⁺): 435,1 [C₂₄H₂₆N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,01 (s a, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,4 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H)

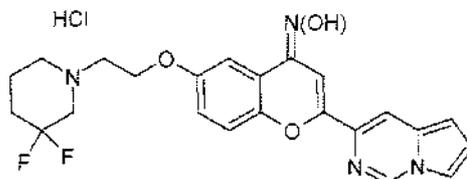
Ejemplo 113: Se preparó **2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etoxi]-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 34 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4-trifluorometilpiperidina.



EM (IEN⁺): 473,1 [C₂₄H₂₃F₃N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,96 (s a, 1H), 10,19 (s a, 1H), 9,23 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,4 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,70 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H)

Ejemplo 114: Se preparó **6-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oximas, clorhidrato** con un rendimiento total del 72 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 3,3-difluoro-piperidina.

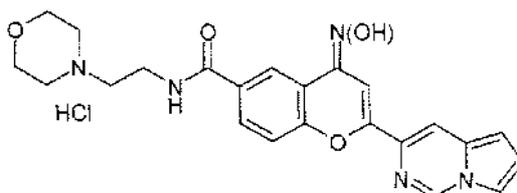


Pf: 190-195 °C.

EM (IEN⁺): 441,3 [C₂₃H₂₂F₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,27 (s a, 2H), 9,23 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,52 (m, 2H), 4,15-3,10 (multipletes a, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,35-1,80 (multipletes a, 4H).

Ejemplo 115: Se preparó **(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(hidroxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6- carboxílico, clorhidrato** con un rendimiento del 54 % usando el método D (etapa 2) partiendo de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(terc-butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico (ejemplo 115A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

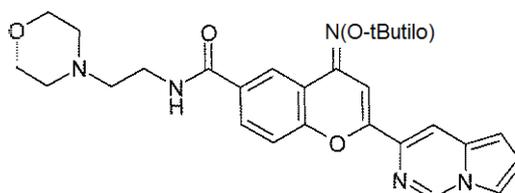


Pf: 230-235 °C.

EM (IEN⁺): 434,3 [C₂₃H₂₃N₅O₄+H]⁺ (m/z).

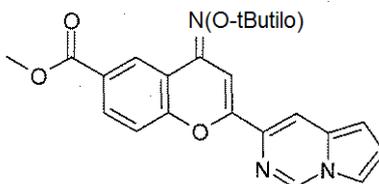
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,11 (s a, 1 H), 10,75 (s a, 1 H), 9,23 (s, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,5 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,55 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,13 (m, 2H).

Ejemplo 115 A: (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-(terc-Butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico.



Una suspensión de éster metílico del ácido 4-(terc-Butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6- carboxílico (ejemplo 115B) (170 mg, 0,43 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2,0 ml/0,5 ml/0,5 ml) hidróxido de litio monohidrato (55 mg, 1,29 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Los disolventes se retiraron y el residuo se diluyó con agua, se neutralizaron a pH 5-6 con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad para dar ácido 4-(terc-butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico (135 mg, 84 %) en forma de un sólido de color verde. Una solución de el ácido carboxílico anterior, (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida, clorhidrato (90 mg, 0,47 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (250 µl, 1,80 mmol) en dimetilformamida (6,0 ml) se agitó a 0 °C durante 1 horas y después se añadió 4-(2-aminoetil)-morfolina (52 µl, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y se recogieron en acetato de etilo, se lavaron varias veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/metanol al 0-8 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (137 mg, 78 %).

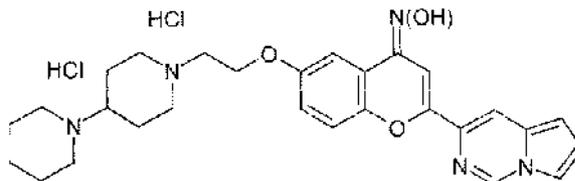
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 4,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 3,82 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 115 B: éster metílico del ácido 4-(terc-butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico.

5 En un tubo cerrado herméticamente de 75 ml se cargaron 6-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (oxima protegida con *terc*-butilo del ejemplo 66) (250 mg, 0,60 mmol), acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (68 mg, 0,12 mmol), trietilamina (170 μ l, 1,22 mmol), metanol (125 μ l, 3,03 mmol) y dimetilformamida (5 ml). La suspensión se desgasificó con monóxido de carbono durante 15 minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó 100 °C durante 18 horas. La mezcla se desgasificó con argón para retirar el exceso de monóxido de carbono y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo al 0-80 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (172 mg, 72 %).

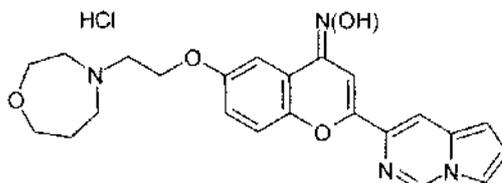
10 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 4,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

15 **Ejemplo 116:** Se preparó **6-(2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 34 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y *N*-(4-piperidino)piperidina.



25 Pf: > 235 °C dec.
EM (IEN⁺): 488,4 [C₂₈H₃₃N₅O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,99 (s a, 1H), 10,74 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,8-3,45 (multipletes, 4H), 3,45-3,25 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,45-2,10 (multipletes, 4H), 2,00-1,60 (multipletes, 5H), 1,50-1,30 (m, 1H),

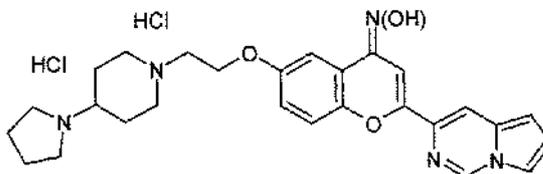
30 **Ejemplo 117:** Se preparó **6-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 45 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y [1,4]oxazepano.



35 Pf: 240 °C dec.
EM (IEN⁺): 421,3 [C₂₃H₂₄N₄O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,87 (s a, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,65-3,47 (m, 4H), 3,45-3,25 (m, 2H), 2,37-2,17 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 1H).

40

Ejemplo 118: Se preparó **6-[2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 90 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4-(1-pirrolidinil)piperidina.



5

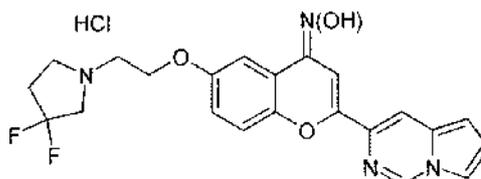
Pf: > 210 °C dec.

EM (IEN⁺): 474,3 [C₂₇H₃₁N₅O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,25-10,75 (multipletes a, 2H), 9,23 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,3 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,46 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,65-3,42 (multipletes, 4H), 3,40-3,22 (m, 1 H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,40-2,05 (multipletes, 4H), 2,05-1,80 (multipletes, 4H).

Ejemplo 119: Se preparó **6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 42 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 3,3-difluoro-pirrolidina.

15



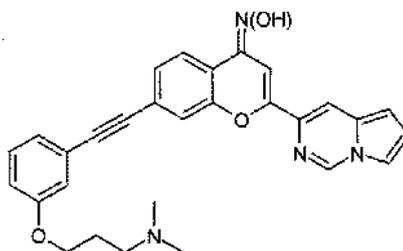
Pf: > 230 °C dec.

EM (IEN⁺): 427,3 [C₂₂H₂₀F₂N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,96 (s a, 1 H), 11,02 (s a, 1 H), 9,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,30-3,40 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 120: Se preparó **7-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-feniletinil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 12 % usando los métodos descritos en el método D (etapa 1) y en el ejemplo 86, partiendo de 7-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-feniletinil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona (ejemplo 120A). El compuesto del título se aisló en forma de un material de color amarillo.

25



30

EM (IEN⁺): 479,1 [C₂₉H₂₆N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,23 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 10,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,88 (m, 2H).

35

Ejemplo 120 A: Se preparó **7-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-feniletinil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 52 % usando el método descrito en el ejemplo 42, partiendo de 7-(3-hidroxi-feniletinil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona (ejemplo 120B) y clorhidrato de (3-cloro-propil)-dimetilamina.

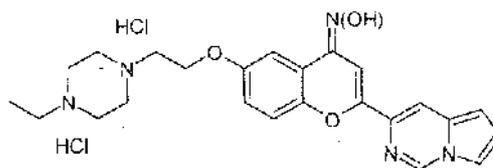
RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,84 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 2,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,94 (ddd, J = 8,3 Hz, J = 2,6 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,13 (quint., J = 6,6 Hz, 2H).

40

Ejemplo 120 B: Se preparó **7-(3-hidroxi-feniletinil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona** con un rendimiento del 71 % usando el método descrito en el ejemplo 23A, partiendo de 7-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona (ejemplo 120C) y 3-hidroxifenilacetileno. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo de color marrón. RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 2H).

Ejemplo 120C: Se preparó **7-bromo-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona** con un rendimiento del 89 % usando el método A, partiendo de 4'-bromo-2'-hidroxiacetofenona y éster etílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico. El compuesto del título se aisló en forma de un polvo de color verde. RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H).

Ejemplo 121: Se preparó **6-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxil-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, diclorhidrato** con un rendimiento total del 12 % usando el método descrito en el ejemplo 87, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 87B) y 4-etil-piperazina.

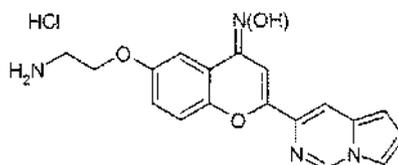


Pf: > 240 °C dec.

EM (IEN⁺): 434,2 [C₂₄H₂₇N₅O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,95 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,00-3,00 (multipletes, 12H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 122: Se preparó **6-(2-amino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 26 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y bromuro de 2-(boc-amino)etilo.

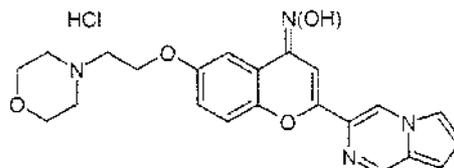


Pf: > 270 °C dec.

EM (IEN⁺): 337,2 [C₁₈H₁₆N₄O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,99 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,15 (s a, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0 Hz, d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,24 (m, 2H).

Ejemplo 123: Se preparó **6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(8aH-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 66 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 123A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

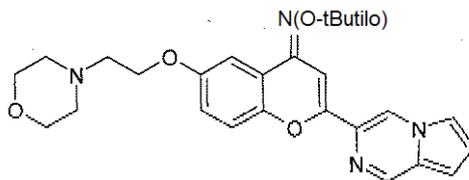


Pf: > 250 °C dec.

EM (IEN⁺): 407,2 [C₂₂H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,33 (s a, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,19 (s a, 2H).

Ejemplo 123 A: Se preparó **6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 68 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 123B) y 4-(2-cloroetil) clorhidrato de morfolina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color beige.

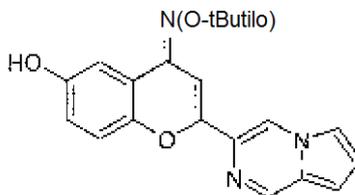


5

RMN ^1H : (300 MHz) $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ δ (ppm): 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 4,1 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,41 (s, 9H).

10

Ejemplo 123 B: Se preparó **6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 85 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 18A, partiendo de 6-bromo-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 123C). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo.

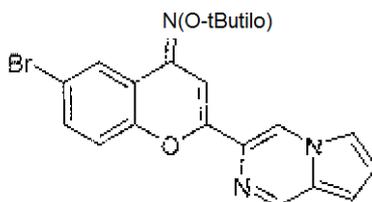


15

RMN ^1H : (300 MHz) DMSO-d_6 δ (ppm): 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0, 1H), 5,03 (s a, 1H), 1,36 (s, 9H).

20

Ejemplo 123C: Se preparó **6-bromo-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento total del 65 % usando los métodos A y D (etapa 1), partiendo de 5'-bromo-2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (ejemplo 91A).

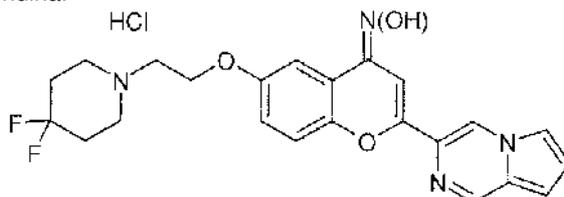


25

RMN ^1H : (300 MHz) $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 4,1 Hz, J = 2,6, 1H), 6,85 (dt, J = 3,9 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

30

Ejemplo 124: Se preparó **6-[2-(4,4-difluoro-piperidin-9-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 50 % usando el método descrito en el ejemplo 123, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 123B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-4,4-difluoro-piperidina.



35

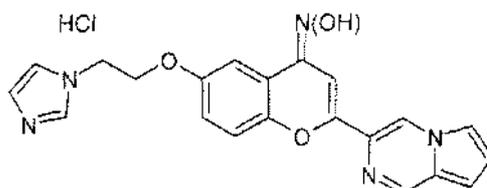
Pf: 225 °C - 230 °C.

EM (IEN $^+$): 441,3 $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$ (m/z).

RMN ^1H : (300 MHz) DMSO-d_6 δ (ppm): 11,21 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H), 8,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,48 (t, J = 4,35 Hz, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,31 (s a, 2H),

2,39 (m, 4H).

Ejemplo 125: Se preparó **6-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 13 % usando el método descrito en el ejemplo 123, partiendo de 6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 123B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-1H-imidazol.

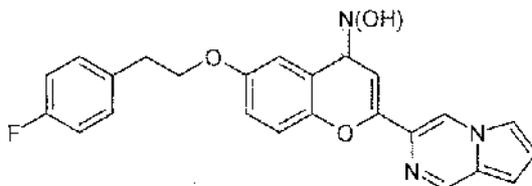


Pf: 238 °C - 240 °C.

EM (IEN⁺): 388,2 [C₂₁H₁₇N₅O₃+H]⁺ (m/z).

10 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 14,68 (s a, 1 H), 10,94 (s a, 1 H), 9,25 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,36 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0, 1 H), 7,00 (m, 2H), 4,65 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H).

15 **Ejemplo 126:** Se preparó **6-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 27 % usando el método descrito en el ejemplo 123, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 123B) y 1-(2-cloro-etil)-4-fluorofenilo.

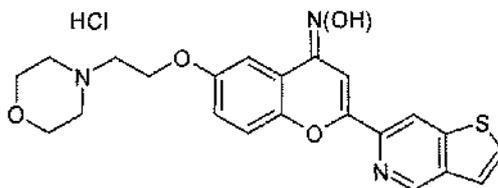


Pf: 248 °C - 250 °C.

20 EM (IEN⁺): 416,3 [C₂₄H₁₈FN₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,94 (s a, 1 H), 8,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,94 (s, 1 H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

25 **Ejemplo 127:** Se preparó **6-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 39 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

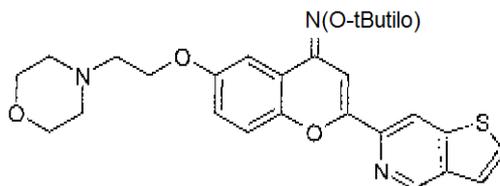


30 Pf: >230 °C dec.

EM (IEN⁺): 424,3 [C₂₂H₂₁N₃O₄S+H]⁺ (m/z).

35 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,50 (s a, 1H), 11,13 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52-4,49 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,23-3,20 (m, 2H).

Ejemplo 127 A: Se preparó **6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 62 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

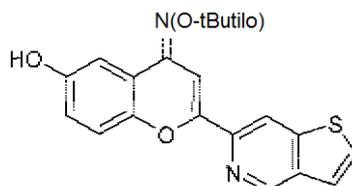


5

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H).

10

Ejemplo 127 B: Se preparó **6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 99 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 18A, partiendo de 6-bromo-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127C). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.

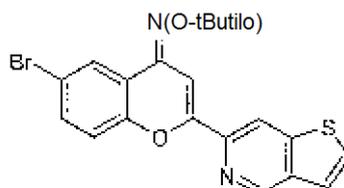


15

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

20

Ejemplo 127C: Se preparó **6-bromo-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento total del 64 % usando los métodos A y D (etapa 1), partiendo de 5'-bromo-2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico.

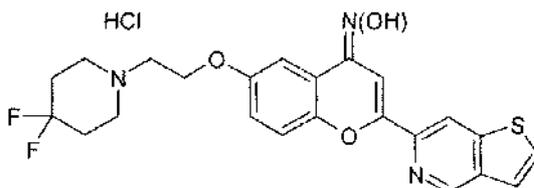


25

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 9,16 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 128: Se preparó **6-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]- 2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 28 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-4,4-difluoro-piperidina.

30



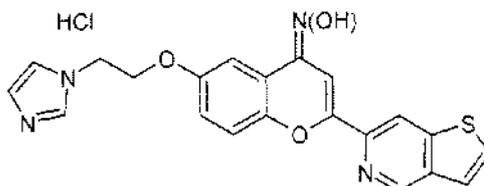
Pf: 225 °C - 230 °C.

EM (IEN⁺): 458,3 [C₂₃H₂₁F₂N₃O₃S+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,34 (s a, 1H), 11,06 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,4, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,43 (m, 4H).

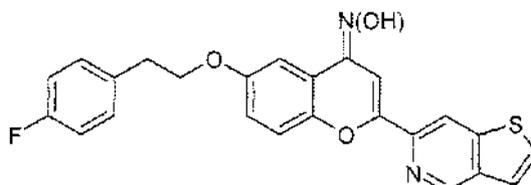
35

Ejemplo 129: Se preparó **6-(2-imidazol-1-il-etoxi) 2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 25 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-Hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-1H-imidazol.



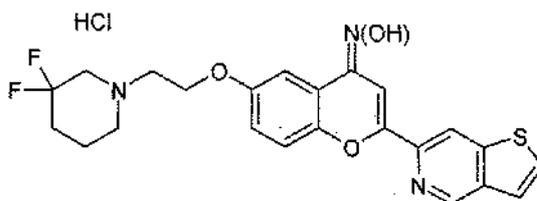
5
 Pf: 218 °C - 220 °C.
 EM (IEN⁺): 405,2 [C₂₁H₁₆N₄O₃S+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,10 (s a, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H).

Ejemplo 130: Se preparó **6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 18 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-Hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-4-fluorofenilo.



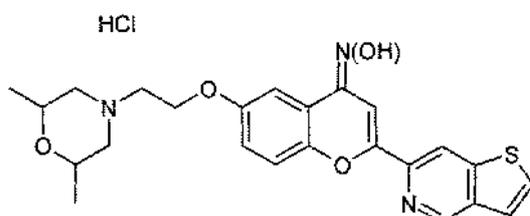
15
 Pf: 228 °C - 234 °C.
 EM (IEN⁺): 433,3 [C₂₄H₁₇FN₂O₃S+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,10 (s a, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 3H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 131: Se preparó **6-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 67 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-3,3-difluoro-piperidina.



25
 Pf: > 250 °C dec.
 EM (IEN⁺): 548,2 [C₂₃H₂₁F₂N₃O₃S+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,76 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 3,61 (m, 6H), 2,16-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 132: Se preparó **6-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 48 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-2,6-dimetil-morfolina (JACS 1949, 500-505; documento US2006/14948).

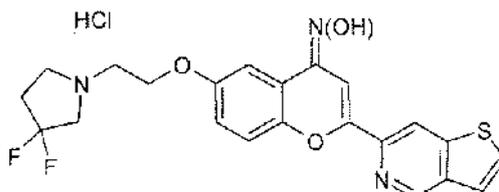


Pf: 222 °C - 225 °C.

EM (IEN⁺): 452,2 [C₂₄H₂₅N₃O₄S+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,33 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H), 9,27 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 4,02 (t, 6,4 Hz, 2H), 3,56-3,52 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 2H).

Ejemplo 133: Se preparó **6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 62 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 127B) y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-3,3-difluoro-pirrolidina (documento WO2008/86404).

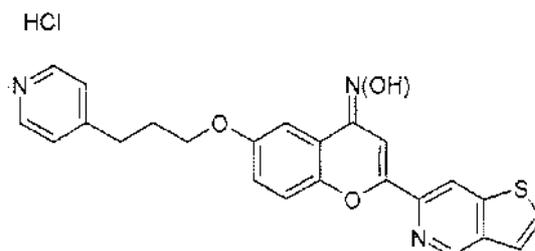


Pf: 226 °C - 229 °C.

EM (IEN⁺): 444,2 [C₂₂H₁₉F₂N₃O₃S+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,06 (s a, 1 H), 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 4,45-3,73 (m, 10H).

Ejemplo 134: Se preparó **6-(3-piridin-4-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 7 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 127A) y clorhidrato de 4-(3-cloro-propil)-piridina, preparada a partir de 4-piridin propanol (documento US 6.362.336).

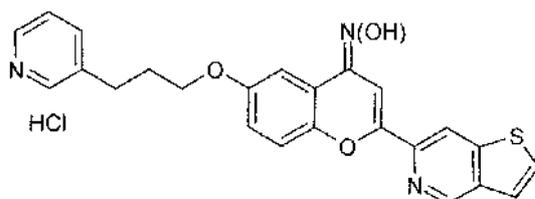


Pf: 236 °C - 238 °C.

EM (IEN⁺): 430,2 [C₂₄H₁₉N₃O₃S+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,02 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8 Hz, J = 5,3 Hz, 3H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (c, J = 7,7 Hz, 2H).

Ejemplo 135: Se preparó **6-(3-piridin-3-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 10 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 127A) y clorhidrato de 3-(3-cloro-propil)-piridina, preparada a partir de 3-piridin propanol (documento US 6.362.336).

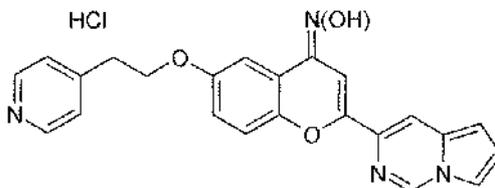


Pf: 252 °C - 254 °C.

EM (IEN⁺): 430,2 [C₂₄H₁₉N₃O₃S+H]⁺ (m/z).

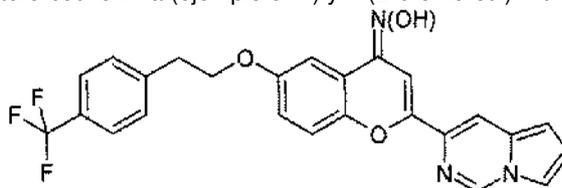
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16 (c, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 136: Se preparó **6-(2-piridin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 30 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y 4-(2-cloro-etil)-piridina.



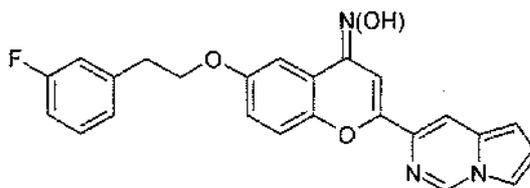
5
 Pf: >270 °C dec.
 EM (IEN⁺): 399,2 [C₂₄H₁₈N₄O₃+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,86 (s a, 1 H), 9,60 (s a, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 6,57, 2H), 8,00 (m, 3H), 7,41 (s, 1 H), 7,27 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 3,8 Hz, 1 H),
 10 3,46 (m, 2H), 3,39 (m, 2H).

Ejemplo 137: Se preparó **2f-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometilfenil)-etoxi]-cromen-4-ona, oxima** con un rendimiento total del 7 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y 1-(2-bromo-etil)-4-trifluorometil-benceno.



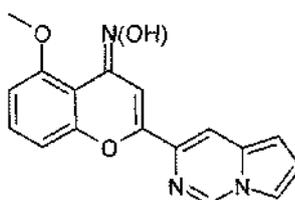
15
 Pf: 214 °C - 215 °C.
 EM (IEN⁺): 466,2 [C₂₅H₁₈F₃N₃O₃+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H),
 20 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Ejemplo 138: Se preparó **6-[2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona, oxima** con un rendimiento total del 44 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y 1-(2-bromo-etil)-3-fluoro-benceno.



25
 Pf: 205 °C - 207 °C.
 EM (IEN⁺): 416,2 [C₂₄H₁₈FN₃O₃+H]⁺ (m/z).
 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H),
 30 7,21-6,97 (m, 5H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 139: Se preparó **5-metoxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 8 % usando los métodos A y C, partiendo de 6'-metoxi-2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico.

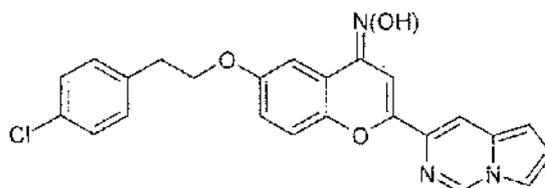


Pf: 240 °C - 243 °C.

EM (IEN⁺): 308,1 [C₁₇H₁₃N₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,11 (s, 1 H), 9,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,21-6,97 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 140: Se preparó **6-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 28 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y 1-(2-bromo-etil)-4-cloro-benceno.

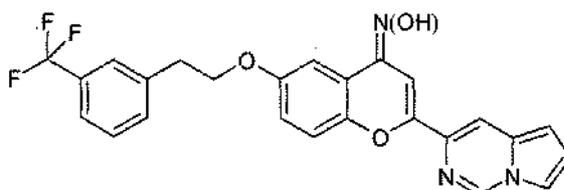


Pf: 247 °C - 249 °C.

EM (IEN⁺): 432,2 [C₂₄H₁₈ClN₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 (m, 5H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 141: Se preparó **2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 22 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 81A) y 1-(2-bromo-etil)-3-trifluorometil-benceno.

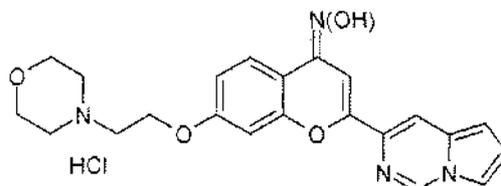


Pf: 217 °C - 218 °C.

EM (IEN⁺): 466,2 [C₂₅H₁₈F₃N₃O₃+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,42 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

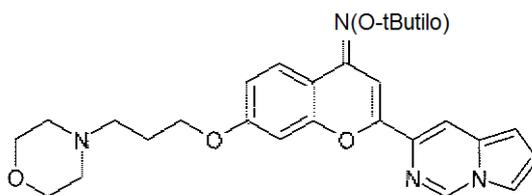
Ejemplo 142: Se preparó **7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 75 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 142A). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.



EM (IEN⁺): 407,0 [C₂₂H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

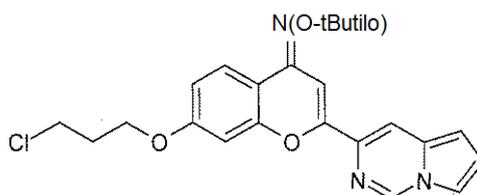
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,37 (s a, 1 H), 10,94 (s a, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,56 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,99 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

Ejemplo 142 A: Se preparó **7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima** con un rendimiento del 57 % usando el procedimiento descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 7-hidroxi-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 142B) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo.



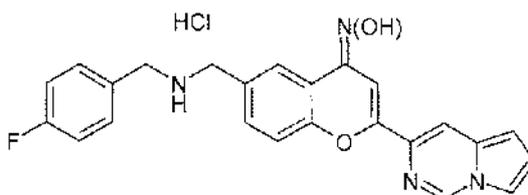
5 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,00 (quint., J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

10 **Ejemplo 143 B:** Se preparó **7-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** con un rendimiento del 100 % usando el método descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 7-hidroxipirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 142B) y 1-bromo-3-cloropropano en dimetilformamida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color pardo.



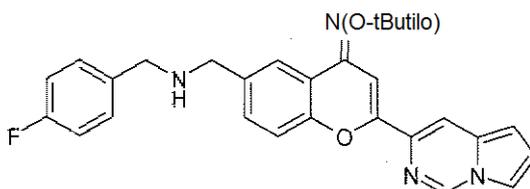
15 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1 H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,28 (quint., J = 6,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

20 **Ejemplo 144:** Se preparó **clorhidrato de 6-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 54 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-[(4-Fluoro-bencilamino)-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 144B). La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color rojo después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.



25 Pf: >210 °C dec.
EM (IEN⁺): 415,2 [C₂₄H₁₉FN₄O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,04 (s a, 1 H), 9,58 (s a, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1 H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 4H).

30 **Ejemplo 144 A:** **6-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butiloxima**

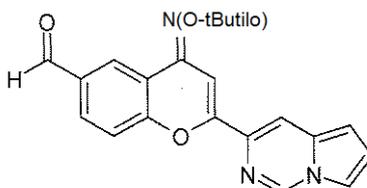


35 A una solución de 4-terc-butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-carbaldehído (ejemplo 144B) (50 mg; 0,14 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadieron tamices moleculares y 4-fluoro-bencilamina (19 mg; 0,15 mmol). Después 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron borohidruro sódico (29 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (2 ml),

Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0 - 100 %) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 30 %) en forma de un sólido de color verde.

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 8,79 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,30 (s a, 1 H), 1,42 (s, 9H).

10 **Ejemplo 144 B: 4-terc-butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromene-6-carbaldehído**

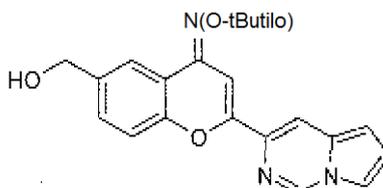


15 A una solución de 6-hidroximetil-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (ejemplo 144C) (575 mg, 1,58 mmol) en diclorometano (60 ml), se le añadió una solución de Dess Martin (15 %p en DCM) (6,7 ml; 2,37 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió una cantidad adicional de solución de Dess Martin (6 ml) para completar la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se añadió a una solución 1:1 de hidrogenocarbonato sódico saturado y solución ac. al 5 % de Na₂S₂O₃. Después de extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 0-40 %) para proporcionar el compuesto del título (355 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 8,81 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9H).

25

Ejemplo 144C: 6-Hidroximetil-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima



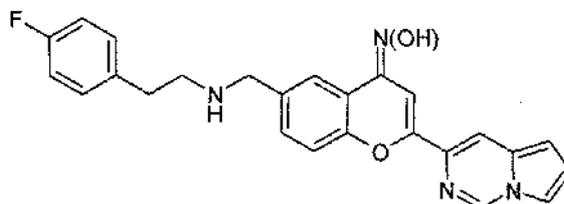
30 A una solución de éster metílico del ácido 4-(terc-butoxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromene-6-carboxílico (ejemplo 115B) (574 mg, 1,46 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de DIBAL-H en THF (12,8 ml). Después de 2 horas a 0 °C, se añadió una cantidad adicional de solución 1 M de DIBAL-H en THF (6 ml) para completar la reacción. Después de hidrólisis con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional.

35

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

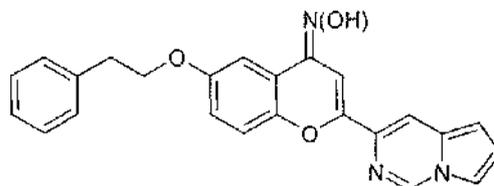
40

Ejemplo 145: Se preparó **clorhidrato de 6-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total de 24 % usando el método descrito en el ejemplo 144, partiendo de 4-terc-butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromene-6-carbaldehído (ejemplo 144B) y 4-fluorofenetilamina.



HPLC (gradiente MeOH al 15 % - 75 %/H₂O + TFA 0,05 %): > 95 %; TR = 10,51 min.
EM (IEN⁺): 429,0 [C₂₅H₂₁FN₄O₂+H]⁺ (m/z).

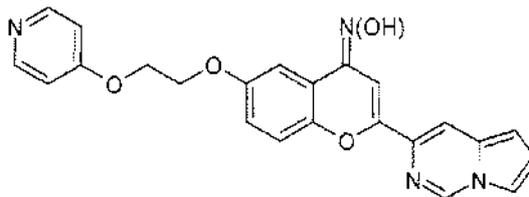
- 5 **Ejemplo 146:** Se preparó **6-feniloxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 21 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 81A) y (2-bromo-etil)-benceno.



Pf: 210 °C - 212 °C.

- 10 EM (IEN⁺): 398,2 [C₂₄H₁₉N₃O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1 H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,42-7,23 (m, 8H), 7,10 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H) 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

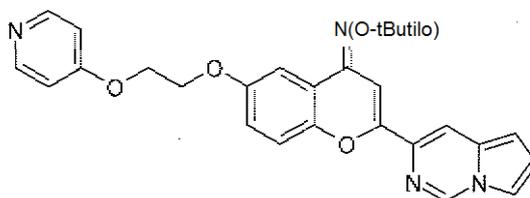
- 15 **Ejemplo 147:** Se preparó **6-[2-(piridin-4-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 17 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-[2-(piridin-4-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (ejemplo 147A).



Pf: 198 °C - 200 °C.

- 20 EM (IEN⁺): 415,2 [C₂₃H₁₈N₄O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,97 (s a, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).

- 25 **Ejemplo 147 A: 6-[2-(piridin-4-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima**

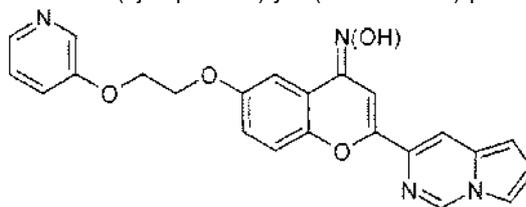


- 30 A una mezcla de hidruro sódico al 60 % en aceite (11,5 mg, 0,28 mmol) en NMP (0,5 ml) se le añadió a 0 °C una solución de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*tert*-butil-oxima (ejemplo 81 A) (100 mg, 0,28 mmol) en NMP (0,5 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, una solución de 4-(2-cloro-etoxi)-piridina (103 mg, 0,42 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (53 mg, 0,14 mmol), 15-corona-5 (63 mg, 0,28 mmol) en NMP (0,5 ml) se añadió a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-70 %) para producir el compuesto del título (54 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 35 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,79 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 4H), 1,41 (s, 9H).

- 40 **Ejemplo 148:** Se preparó **6-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 16 % usando el método descrito en el ejemplo 147, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]piri-

midin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 81A) y 3-(2-cloro-etoxi)-piridina.

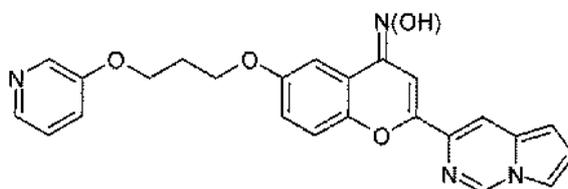


Pf: 170 °C-175 °C.

5 EM (IEN⁺): 415,2 [C₂₃H₁₆N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,97 (s a, 1H), 9,22 (s, 1 H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,13 Hz, 1H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 6,63 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,74 (m, 2H).

10 **Ejemplo 149:** Se preparó **6-[3-(piridin-3-iloxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 9 % usando el método descrito en el ejemplo 147, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 81A) y 3-(3-cloro-propoxi)-piridina.

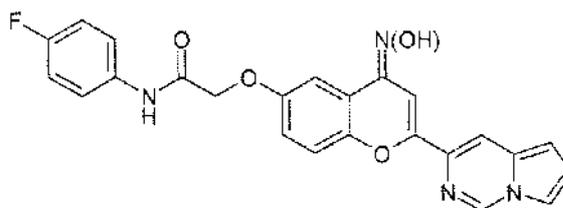


Pf: 202 °C - 205 °C.

15 EM (IEN⁺): 429,2 [C₂₄H₂₀N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,91 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1 H), 7,43-7,18 (m, 5H), 7,20 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,25-4,18 (m, 4H), 2,21 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 150:** Se preparó **N-(4-fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida** con un rendimiento total del 41 % usando el método descrito en el ejemplo 147, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 81A) y 2-bromo-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida (Bioorg. Med. Chem. 11 (2003) 2769-2782).

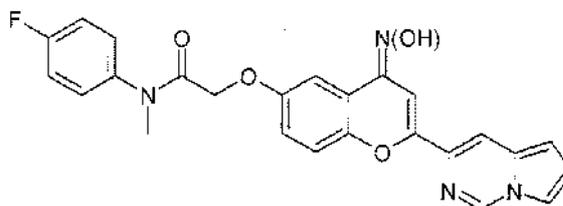


25 Pf: 278 °C - 270 °C.

EM (IEN⁺): 445,2 [C₂₄H₁₇FN₄O₄+H]⁺ (m/z).

30 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,97 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,22 (s, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H).

35 **Ejemplo 151:** Se preparó **N-(4-fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-metil-acetamida** con un rendimiento del 90 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 2-{4-terc-butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida (ejemplo 151A).



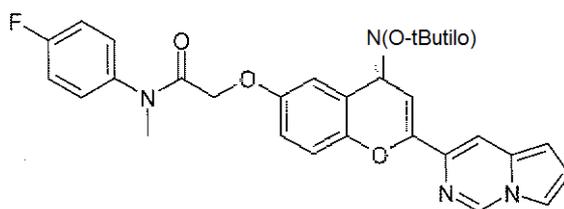
Pf: 268 °C - 272 °C.

EM (IEN⁺): 459,2 [C₂₅H₁₉FN₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (s a, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,11 (s a, 1H), 6,97 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,18 (s, 3H).

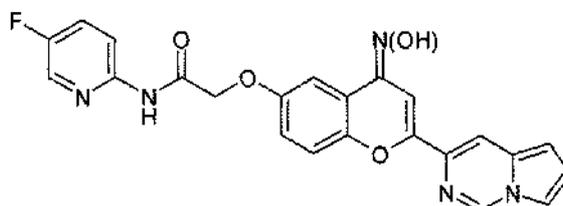
Ejemplo 151 A: 2-{4-terc-Butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-(4-fluorofenil)-N-metil-acetamida

A una solución de 2-{4-terc-Butoxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-(4-fluorofenil)-acetamida (oxima protegida con terc-butilo del ejemplo 150) (220 mg; 0,44 mmol) en dimetilformamida (4 ml), se le añadió, a 0 °C, NaH al 60 % en aceite (21 mg; 0,53 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió yodometano (41 µl; 0,66 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió agua a 0 °C y el precipitado resultante se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo: 0-4 %) para producir el compuesto del título (152 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.



RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

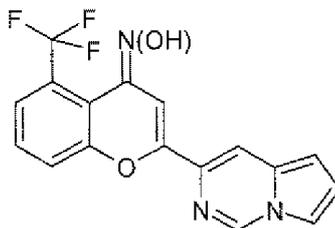
Ejemplo 152: Se preparó **N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida** con un rendimiento total del 2 % usando el método descrito en el ejemplo 147, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (ejemplo 81A) y 2-bromo-N-(5-fluoropiridin-2-il)-acetamida (Bioorg. Med. Chem. 11 (2003) 2769-2782).



EM (IEN⁺): 446,0 [C₂₃H₁₆FN₅O₄+H]⁺ (m/z).

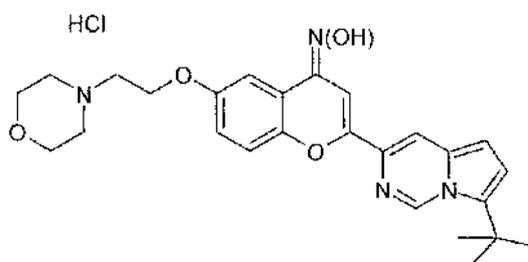
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,00 (a s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (dd, 7,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,91 (s, 2H).

Ejemplo 153: Se preparó **2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-5-trifluorometil-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 3 % usando los métodos y A y C, partiendo de 6'-trifluorometil-2'-hidroxi-acetofenona y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico.



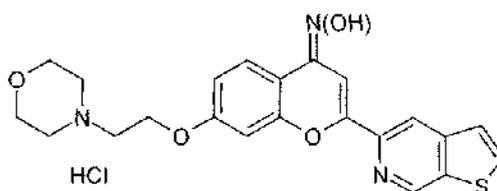
- 5 Pf: 255 °C - 257 °C.
EM (IEN⁺): 346,1 [C₁₇H₁₀F₃N₃O₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,34 (s, 1 H), 10,19 (s, 1H), 9,23 (s, 1 H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,00 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 154:** Se aisló **2-(7-terc-Butil-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** como un subproducto de la reacción descrita en el ejemplo 85.



- 15 EM (IEN⁺): 463,0 [C₂₆H₃₀N₄O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,10 (s a, 1H), 10,95 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,25-3,17 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

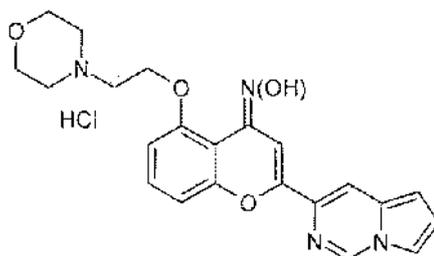
20 **Ejemplo 155:** Se preparó **7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 40 % usando el método descrito en el ejemplo 142, partiendo de 4'-bromo-2'-hidroxiacetofenona y éster metílico del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico.



- 25 EM (IEN⁺): 424,0 [C₂₂H₂₁N₃O₄S+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,99 (s a, 1 H), 10,88 (s a, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,90 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,41 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H).

30

Ejemplo 156: Se preparó **5-(2-morfolino-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 12 % usando los métodos A y C, partiendo de 2'-hidroxi-6'-(2-morfolino-4-il-etoxi)-acetofenona (ejemplo 156A) y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico. La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.



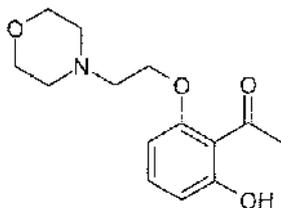
Pf: 200 °C - 205 °C.

EM (IEN⁺): 407,2 [C₂₂H₂₂N₄O₄+H]⁺ (m/z).

10 RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,28 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,91 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s a, 4H).

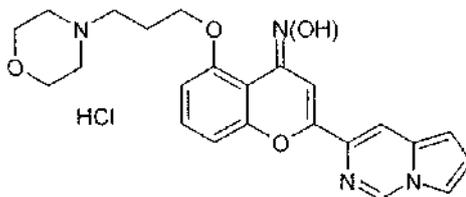
Ejemplo 156 A: 2-hidroxi-6'-(2-morfolino-4-il-etoxi)-acetofenona. En un tubo cerrado herméticamente, a una solución de 6'-hidroxi-2'-metoxi-acetofenona (620 mg, 4,075 mmol) en butanona (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (850 mg, 6,11 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetilmorfolina (800 mg, 4,28 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 18 h. Se añadió agua y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/metanol: 0-2 %) para producir 2'-metoxi-6'-(2-morfolino-4-il-etoxi)-acetofenona (1,0 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro.

20 (RMN ¹H (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 7,24 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,75 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). A una solución de 2'-metoxi-6'-(2-morfolino-4-il-etoxi)-acetofenona (1,0 g, 3,58 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (14,0 ml, 14,0 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a esta temperatura y se hidrolizó con agua. Después de 0,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/ metanol: 0-4 %) para producir 2'-hidroxi-6'-(2-morfolino-4-il-etoxi)-acetofenona (495 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.



30 RMN ¹H (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 13,21 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (m, 4H).

35 **Ejemplo 157:** Se preparó **5-(3-morfolino-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 2 % usando los métodos A y C, partiendo de 2'-hidroxi-6'-(3-morfolino-4-il-propoxi)-acetofenona (ejemplo 157A) y éster metílico del ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico.



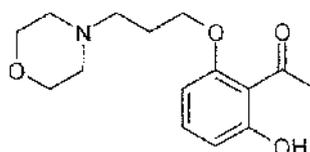
40 EM (IEN⁺): 421,0 [C₂₃H₂₄N₄O₄+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H),

7,55 (t, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,19-3,93 (m, 8H), 3,25-3,04 (m, 4H), 2,24-2,20 (m, 2H).

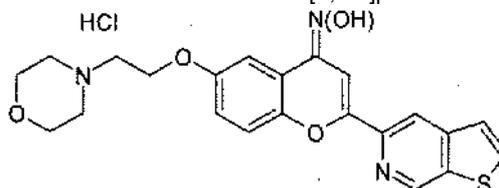
Ejemplo 157 A: 2-hidroxi-6'-(3-morfolino-4-il-propoxi)-acetofenona

- 5 A una solución de 2',6'-dihidroxiacetofenona (500 mg, 3,28 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (680 mg, 4,93 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (0,34 ml, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Se añadió agua y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-15 %) para producir 6'-(3-cloropropoxi)-2'-hidroxiacetofenona (348 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una solución de 6'-(3-cloropropoxi)-2'-hidroxi-acetofenona (345 mg, 1,50 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió carbonato potásico (416 mg, 3,0 mmol) y morfolina (0,396 ml, 4,52 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después a 60 °C durante 3 días. Se añadió agua y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/metanol: 0-10 %) para producir 2'-hidroxi-6'-(3-morfolino-4-il-propoxi)-acetofenona (171 mg, 40 %) en forma de un aceite de color naranja que se solidificó.



- 20 (RMN ¹H (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 13,24 (s, 1 H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,07 (quint., J = 6,2 Hz, 2H).

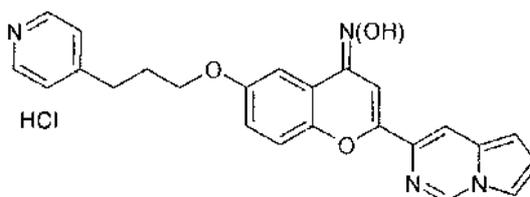
- 25 **Ejemplo 158:** Se preparó **6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 41 % usando el método descrito en el ejemplo 127, partiendo de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona y éster metílico del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico.



Pf: 258 °C - 260 °C.

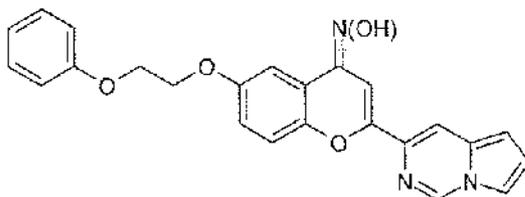
- 30 EM (IEN⁺): 424,2 [C₂₂H₂₁N₃O₄S+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,24 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1 H), 9,39 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,34 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,46, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, 9,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,50 (m, 2H), 3,97 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 2H).

- 35 **Ejemplo 159:** Se preparó **6-(3-piridin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 10 % usando el método descrito en el ejemplo 85, partiendo de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-terc-butil oxima (ejemplo 81A) y clorhidrato de 4-(3-cloro-propil)-piridina, preparada a partir de 4-piridin propanol (documento US 6.362.336).



- 40 Pf: 210 °C - 215 °C.
EM (IEN⁺): 413,2 [C₂₄H₂₀N₄O₃+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,91 (s a, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 3,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (quint., J = 4,7 Hz, 2H).

Ejemplo 160: Se preparó **6-(2-fenoxi-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 12 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(2-fenoxi-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 160A).



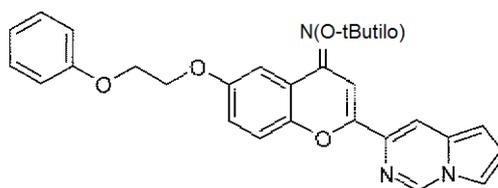
5

Pf: 210 °C - 215 °C.

HPLC (gradiente MeOH al 15 % - 75 %/H₂O + TFA 0,05 %): > 95 %; TR = 8,54 min.

EM (IEN⁺): 414,1 [C₂₄H₁₉N₃O₂+H]⁺ (m/z).

10 **Ejemplo 160 A: 6-(2-Fenoxi-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima**



15

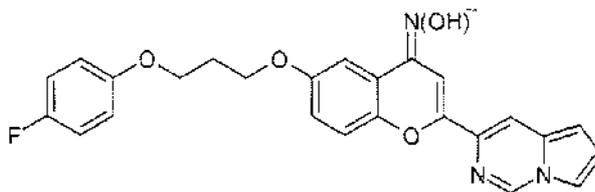
Una mezcla de 6-hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 81A) (150 mg, 0,43 mmol), carbonato de cesio (280 mg, 0,85 mmol) y (2-yodo-etoxi)-benceno (413 mg, 3,87 mmol), en dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano/acetato de etilo: 0-10 %) para producir el compuesto del título (77 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,80 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 3,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,41-4,34 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

25

Ejemplo 161: Se preparó **6-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 74 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 161A).



30

EM (IEN⁺): 446,0 [C₂₅H₂₀FN₃O₄+H]⁺ (m/z).

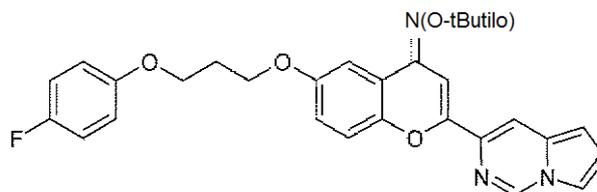
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 3H), 7,74 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,18-4,11 (m, 4H), 2,20-2,17 (m, 2H).

35

Ejemplo 161 A: 6-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima

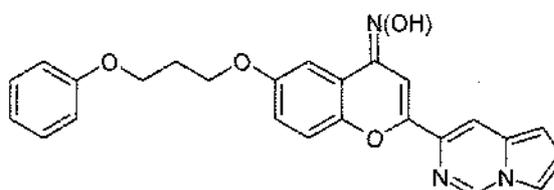
Una mezcla de 6-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil-oxima (ejemplo 101A) (125 mg, 0,29 mmol), carbonato potásico (120 mg, 0,87 mmol), yoduro potásico (48 mg, 0,29 mmol) y 4-fluorofenol (65 mg, 0,58 mmol), en butanona (3,5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/diclorometano: 0-100 %) para producir el compuesto del título (100 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40



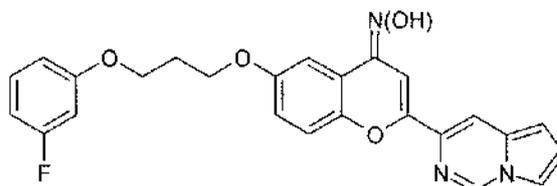
5 RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 8,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-6,84 (m, 6H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (quint., J = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 162: Se preparó **6-(3-fenoxy-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 24 % usando el método descrito en el ejemplo 161, partiendo de 6-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 101A) y fenol.



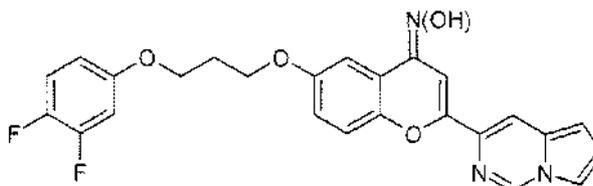
10 EM (IEN⁺): 428,1 [C₂₅H₂₁FN₃O₄+H]⁺ (m/z).
Mezcla 80:20 de isómeros E-Z
15 RMN ¹H del isómero principal Z: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 5H), 7,13 (dd, J = 9,1 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 4H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 4H), 2,20-2,17 (m, 2H).

20 **Ejemplo 163:** Se preparó **6-[3-(3-fluoro-fenoxy)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 46 % usando el método descrito en el ejemplo 161, partiendo de 6-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 101A) y 3-fluorofenol.



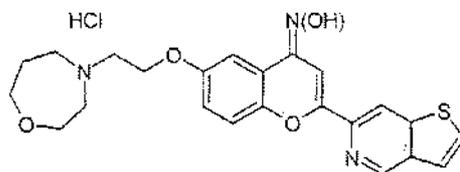
25 EM (IEN⁺): 446,0 [C₂₅H₂₀FN₃O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 3,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 4H), 4,18-4,11 (m, 4H), 2,23-2,17 (m, 2H).

30 **Ejemplo 164:** Se preparó **6-[3-(3,4-difluoro-fenoxy)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento total del 53 % usando el método descrito en el ejemplo 161, partiendo de 6-(3-cloro-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona O-*terc*-butil oxima (ejemplo 101A) y 3,4-difluorofenol.



35 EM (IEN⁺): 464,1 [C₂₅H₁₉F₂N₃O₄+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 10,93 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 3,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 4H), 2,23-2,17 (m, 2H).

Ejemplo 165: Se preparó **6-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento del 18 % usando el método D (etapa 2), y el procedimiento descrito en el ejemplo 87A partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil oxima (ejemplo 165A) y [1,4]oxazepano. La sal clorhidrato del compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color naranja después de tratamiento con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en isopropanol.

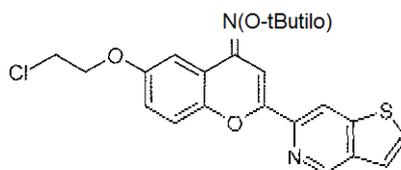


Pf: 223-226 °C.

EM (IEN⁺): 438,2 [C₂₃H₂₃N₃O₄S+H]⁺ (m/z).

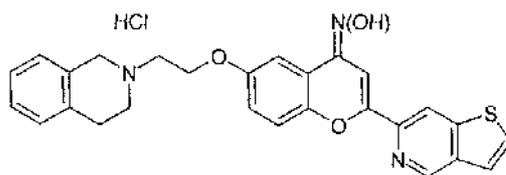
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,11 (s a, 1 H), 10,83 (s a, 1 H), 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 165 A: Se preparó **6-(2-cloro-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil oxima** con un rendimiento del 41 % usando el método descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil-oxima (ejemplo 1278) en dimetilformamida.



RMN ¹H: (300 MHz) CHCl₃-d₁ δ (ppm): 9,16 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,31 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 166: Se preparó **6-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 7,5 % usando el método descrito en el ejemplo 165, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil oxima (ejemplo 165A) y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

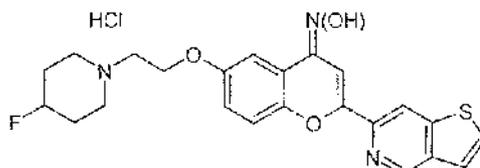


Pf: 234-237 °C.

EM (IEN⁺): 470,2 [C₂₇H₂₃N₃O₃S+H]⁺ (m/z).

RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,03 (s a, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,30-7,20 (m, 5H), 4,40-4,80 (m, 2H), 3,85 (m, 1 H), 3,70 (m, 2H), 3,60-3,20 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1 H), 1,90 (m, 2H).

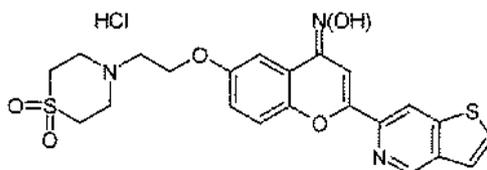
Ejemplo 167: Se preparó **6-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 25 % usando el método descrito en el ejemplo 165, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil oxima (ejemplo 165A) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina.



EM (IEN⁺): 440,1 [C₂₃H₂₂FN₃O₃S+H]⁺ (m/z).

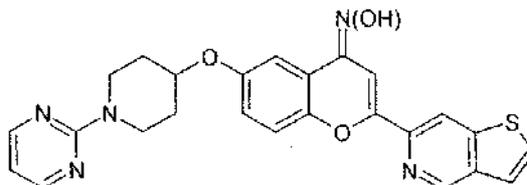
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,10 (s a, 1 H), 10,79 (s a, 1 H), 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,07, 5,95 (2 x m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,35-3,10 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 4H).

5 **Ejemplo 168:** Se preparó **6-[2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima, clorhidrato** con un rendimiento total del 4 % usando el método descrito en el ejemplo 165, partiendo de 6-(2-cloro-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima O-terc-butil oxima (ejemplo 165A) y 1,1-dióxido de tiomorfolina.



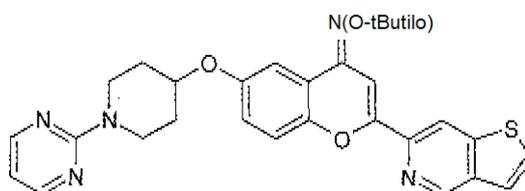
10 Pf: 195-197 °C.
EM (IEN⁺): 472,2 [C₂₂H₂₁N₃O₅S₂+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (300 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,05 (s a, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,72 (d J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,42 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,43 (m, 6H).

15 **Ejemplo 169:** Se preparó **6-(1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima** Se preparó con un rendimiento 9 % usando el método D (etapa 2), partiendo de 6-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 169A).



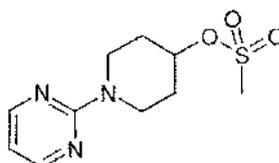
25 EM (IEN⁺): 472,1 [C₂₅H₂₁N₅O₃S+H]⁺ (m/z).
RMN ¹H: (400 MHz) DMSO-d₆ δ (ppm): 11,20 (s a, 1H), 9,28 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,72 (quint., J = 4 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H).

30 **Ejemplo 169 A:** Se preparó **6-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 85A, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 169B) en dimetilformamida.



35 HPLC (gradiente ACN al 5 % - 95 % /H₂O + 0,1 % de HCOOH): TR = 6,63 min.
EM (IEN⁺): 528,3 [C₂₉H₂₉N₅O₃S+H]⁺ (m/z).

Ejemplo 169 B: 1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-il éster del ácido metanosulfónico



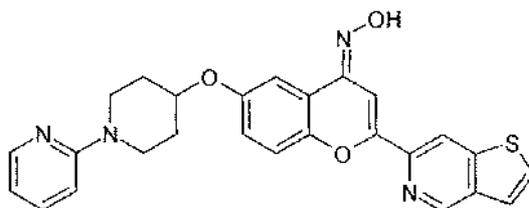
40

A una solución enfriada de 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ol (documento WO2008/8895 A1), (100 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (233 μ l, 1,67 mmol) en diclorometano seco (1 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (52 μ l, 0,67 mmol).

5 Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua. Después de extracción con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

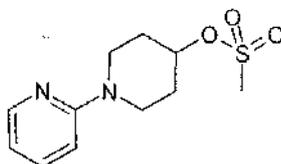
RMN 1 H: (300 MHz) CHCl_3 - d_1 δ (ppm): 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,97 (m, 1 H), 4,20 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

10 **Ejemplo 170:** Se preparó **6-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima** con un rendimiento del 6% usando el método descrito en el ejemplo 169, partiendo de 6-hidroxi-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona O-terc-butil-oxima (ejemplo 127B) y 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 170A).



15 EM (IEN $^+$): 471,1 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}$] $^+$ (m/z).
RMN 1 H: (400 MHz) $\text{DMSO-}d_6$ δ (ppm): 11,04 (s a, 1 H), 9,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,73 (dd, J = 5,2 Hz, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,78 (quint., J = 4 Hz, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H).

20 **Ejemplo 170 A:** Se preparó **3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il éster del ácido metanosulfónico** con un rendimiento total del 48% usando el método descrito en el ejemplo 169 B, partiendo de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-ol (documento WO2008/62276 A2).



25 RMN 1 H: (300 MHz) CHCl_3 - d_1 δ (ppm): 8,19-8,16 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 13,8 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1 H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H).

30 **Ejemplo 171: Evaluación del modulador alostérico positivo de mGluR4 humano usando el ensayo funcional del Ca^{++}**

Los compuestos de la presente invención se ensayaron sucesivamente para determinar sus actividades moduladoras alostéricas agonistas y positivas en el mGluR4 humano expresado transitoriamente en exceso en células HEK-293. Ejercen actividad agonista si, por si mismos en ausencia del glutamato endógeno, son capaces de activar mGluR4; y ejercen actividad moduladora alostérica positiva si aumentan la acción del glutamato endógeno.

Cultivo y transfección celular

40 Se mantuvieron células HEK-293 en medio Eagle Modificado suplementado con suero de feto de ternera al 10%, penicilina/estreptomicina al 1% y aminoácidos no esenciales al 1% a 37 C/con CO_2 al 5%.

Se transfectoron simultáneamente las células mediante electroporación con dos plásmidos de ADN que codificaban hmGluR4 y una proteína G quimérica que permite la redirección de la señal de activación en la ruta del calcio intracelular. Se sembraron las células después de la transfección en placas de 96 pocillos, de pared negra, de fondo transparente revestidas con poliornitina y cultivadas durante 24 h.

Ensayo de determinación de la CE_{50} del calcio

50 Se detectó la actividad del receptor mediante los cambios en el calcio intracelular medido usando el colorante fluorescente sensible a Ca^{2+} , Fluo4AM (Molecular Probes).

El día del ensayo, se aspiró el medio y se sustituyó durante 3 horas por medio sin suero suplementado con Glutamax al 1 %, penicilina/estreptomicina al 1 % y aminoácidos no esenciales al 1 %. Después, las células se lavaron con tampón B preparado de forma reciente (HBSS 1X (PAA), Hepes 20 mM, MgSO₄·7H₂O, 11 mM, Na₂CO₃ 3,3 mM, CaCl₂·2H₂O 1,3 mM, BSA al 0,5 %, Probenecid 2,5mM) y se cargaron a 37 °C en CO₂ 5 % durante 1,5 horas con tampón B que contenía 1 μM de Fluo4AM, 0,1 mg/ml de ácido plurónico, 7 μg/ml de glutamato piruvato transaminasa y piruvato de sodio 2 mM. Posteriormente se lavaron las células dos veces con tampón B y se añadieron 50 μl de este tampón a cada pocillo. La adición de compuestos y las mediciones del Ca²⁺ intracelular (excitación 485 nm, emisión 525 nm) se llevaron a cabo mediante el lector de microplacas con fluorescencia Flex- Station (Molecular Devices).

Se evaluaron consecutivamente las actividades moduladoras alostéricas agonistas y positivas de los compuestos sobre las mismas placas de células. Se ensayó en primer lugar la actividad agonista durante 60 s con adición del compuesto solo a las células. Después, se estimularon las células mediante una concentración CE₁₀ de glutamato y se registró la fluorescencia durante 60 s más. La concentración CE₁₀ de glutamato es la concentración que proporciona una respuesta máxima del glutamato del 10 %. Las actividades moduladoras agonistas y/o positivas se evaluaron en comparación con la señal inicial evocada por la CE₁₀ del glutamato solo.

Para la determinación de la CE₅₀, se llevó a cabo un ensayo de dosis-respuesta usando 6 a 9 concentraciones de cada compuesto de la invención. Se ajustaron las curvas de dosis-respuesta usando el análisis de dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable) en el programa Graph- Pad Prism (Graph Pad Inc) y se calculó la CE₅₀ de la actividad moduladora alostérica agonista / positiva. Todos los experimentos de dosis-respuesta se llevaron a cabo por duplicado, dos veces de manera independiente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser tanto moduladores alostéricos agonistas / positivos mixtos como moduladores alostéricos positivos puros. Sus CE₅₀ son preferiblemente 5 μM o menos, o más preferentemente 1 μM o menos.

Las siguientes listas representan las CE₅₀ promedio obtenidas para los compuestos seleccionados de la presente invención:

- Ejemplos con una CE₅₀ < 1 μM: 1,4, 5, 20, 23, 28, 37, 43, 51,53, 61,62, 63, 67, 69, 70, 73, 81,83, 85, 91,94, 96, 9, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 123, 124, 15, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164.

- Ejemplos con una CE₅₀ < 5 μM: 2, 6, 10, 11, 15, 21,22, 24, 26, 30, 31, 34, 36, 39, 41,42, 44, 52, 54, 55, 56, 57, 5, 65, 66, 71, 76, 77, 78, 87, 88, 92, 93, 95, 121, 136, 144, 151, 153, 157.

Ejemplo 172: Evaluación *in-vivo* en el modelo de catalepsia inducida por haloperidol en el ratón

Introducción

Este método, que detecta la actividad antiparkinsoniana, se realiza según se describe por Pires et al. (J Med and Biol Res 38, 1867-1872, 2005; Shiozaki et al., Psychopharmacology 147, 90-95, 1999 J

Protocolo

Se evaluó la catalepsia en el test de barras en ratones sometidos a administración intraperitoneal aguda de 1 mg/kg de haloperidol. Ratones (machos Rj: ratones NMRI, que pesaban 25 - 30 g al inicio del experimento) colocados en grupos de 5 en jaulas de plexiglás, recibieron una inyección de con haloperidol (1 mg/kg i.p.). 15 min después de la administración del haloperidol, los ratones se tranquilizaron y mostraron una actividad espontánea lenta. Se midió la respuesta de catalepsia de un ratón como el tiempo durante el cual el animal mantuvo una postura impuesta con ambas extremidades anteriores colocadas en una barra de alambre horizontal con un diámetro de 0,9 cm suspendida 4 cm por encima de una plataforma. Se consideraba cumplido el criterio de valoración de la catalepsia cuando ambas extremidades anteriores se retiraban de la barra, el ratón se subía a la barra o el animal movía su cabeza de una manera exploratoria. Se aplicó un tiempo de corte de 180 segundos. Se puntuó el grado de catalepsia 45 min después de la administración de haloperidol y continuó a intervalos de 45 minutos durante un total de 270 minutos. Entre las determinaciones, los animales volvieron a sus jaulas. Se evaluó el compuesto del Ejemplo 63, administrado i.p. de forma consecutiva con haloperidol, a 30 mg/kg y se comparó con un vehículo del grupo del control. La Figura 1 muestra el significado del tiempo de latencia transcurrido sobre la barra en cada grupo de animales. En cada punto temporal, se ha comparado el efecto anticataléptico del compuesto del Ejemplo 63 con el grupo tratado con el vehículo utilizando el ensayo ANOVA seguido por el test de Dunnett.

Resultados

Se puede observar claramente en la Figura 1 que el compuesto del Ejemplo 63 a la dosis de 30 mg/kg administrados 1 vez al día de forma consecutiva con haloperidol ejerce una significativa actividad anticataléptica.

Ejemplo 173: Evaluación *in-vivo* en el ensayo de enterramiento de canicas en ratón

Introducción

- 5 El método, que detecta actividad ansiolítica/tranquilizante, sigue al que se describe por Broekkamp et al. (Eur. J. Pharmacol., 126, 223-229, 1986). Los ratones expuestos a novedosos objetos (canicas) las enterrarán en el suelo cubriéndolas con serrín. Los compuestos ansiolíticos disminuyen el número de canicas enterradas a dosis no sedantes.

10 Protocolo

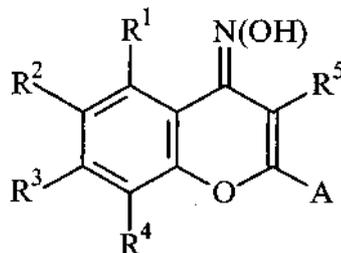
- Los ratones se colocaron individualmente en jaulas de plástico transparentes (33 x 21 x 18 cm) con 5 cm de serrín en el suelo y 25 canicas agrupadas en el centro de la jaula. La jaula se cubrió con una jaula de plástico invertida. Cada jaula de ensayo, junto con las canicas, se impregnó con olor a ratón antes de la manipulación dejando 10 ratones en la jaula durante 15 minutos. A continuación, estos ratones no tuvieron otro papel en el experimento. Se contó el número de canicas cubiertas por el serrín (2/3 o más) al final de un ensayo de 30 minutos. Se estudiaron 12 ratones por grupo. El ensayo se llevó a cabo en ciego (separado del control positivo), Se evaluó el compuesto del Ejemplo 85 a 2 dosis (100 y 300 mg/kg), administrados por vía oral. 30 minutos antes del ensayo, y se comparó con el vehículo de los grupos del control. Se utilizó clobazam (8 mg/kg i.p.), administrado 30 minutos antes del ensayo, como sustancia de referencia y se comparó con el vehículo del grupo del control. Se analizaron los datos comparando los grupos tratados con el grupo del control utilizando los tests de la t de Student.

Resultados

- 25 El compuesto del Ejemplo 85 (100 y 300 mg/kg), administrados por vía oral. 30 minutos antes del ensayo, disminuyeron de forma marcada y dependiente de la dosis el número de canicas cubiertas por el serrín, en comparación con los vehículos de los controles (-70 % y -83 %, respectivamente, ($p < 0,001$)). La Figura 2 muestra el significado del número promedio de enterramientos de canicas en cada grupo de animales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



5 en la que:

R¹, R², R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un grupo -L-R, en el que:

10 L se selecciona entre un enlace, alquileo C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀ o alquinileno C₂-C₁₀, en donde dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, -CN, -OH o -NH₂, y adicionalmente, en donde una o más unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre: -O-, -NR¹¹-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

15 **R** se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, -NR¹¹R¹², -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -CF₃ o -CN, en donde dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o -L¹-R¹³;

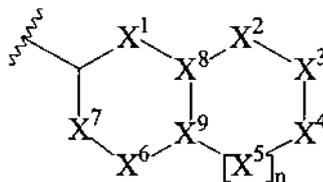
20 Cada uno de **R¹¹** y **R¹²** se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o -CF₃, en donde dicho alquilo opcionalmente sustituido, dicho arilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos;

30 **L¹** se selecciona entre un enlace, alquileo C₁-C₁₀, alquenileno C₂-C₁₀ o alquinileno C₂-C₁₀, en donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquileo, dicho alquenileno o dicho alquinileno están cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄), -CO-, -S-, -SO- o -SO₂-;

35 **R¹³** se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -SH, -S(alquilo C₁-C₄), -CF₃ o -CN, en donde dicho fenilo opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos;

40 **R⁵** se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos;

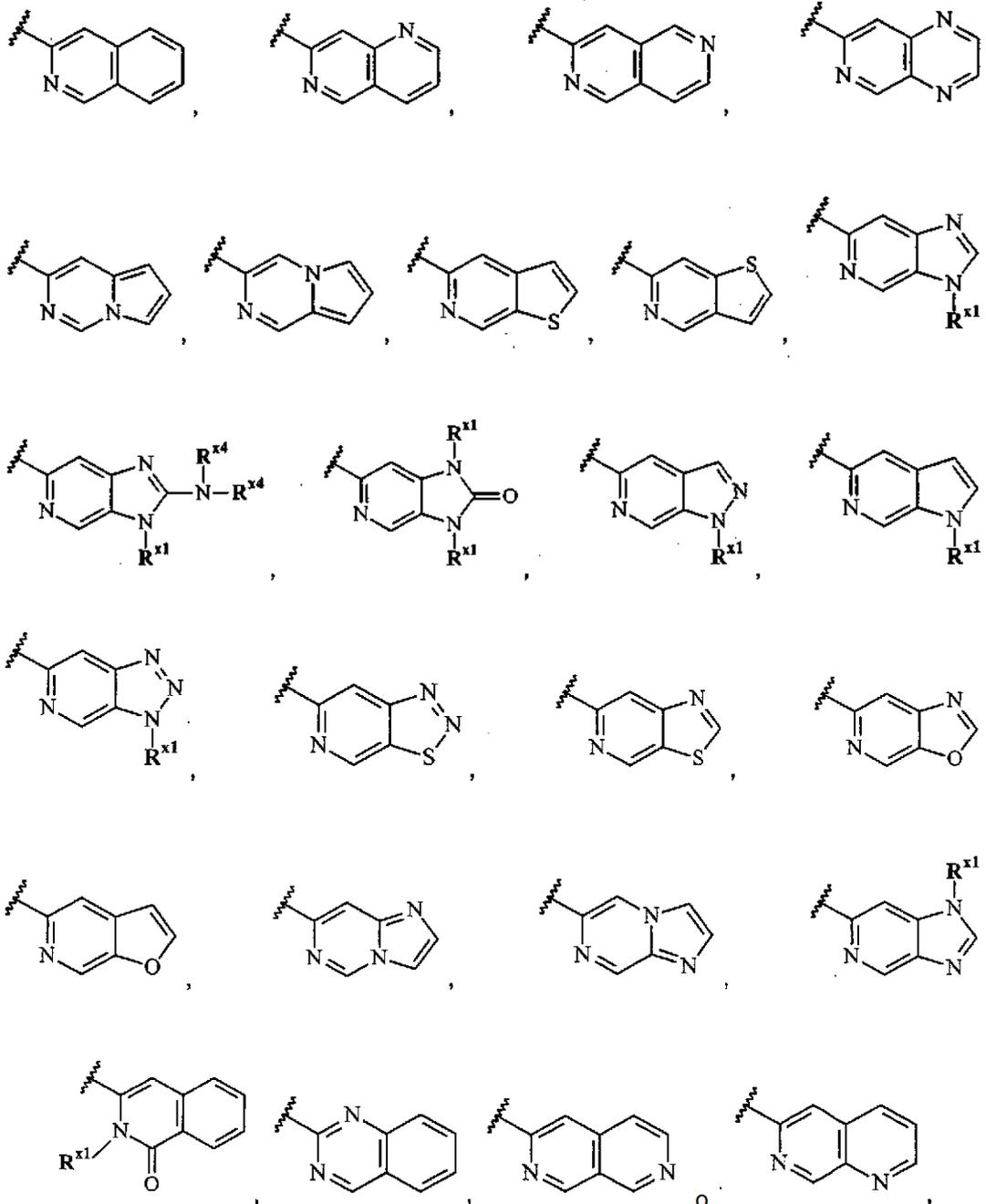
A es un resto bicíclico correspondiente a la fórmula (II):



que puede ser saturado o insaturado, y en la que:

- 5 **n** es 0 o 1;
 cada uno de **X**¹ a **X**⁶ se selecciona independientemente entre N, N(**R**^{x1}), C(**R**^{x2}), C(**R**^{x2})(**R**^{x3}), O, S, S(O), S(O)₂ o C(O);
X⁷ es N o N(**R**^{x1});
 cualquiera de los grupos **X**¹ a **X**⁷ que contienen un átomo de nitrógeno pueden formar un grupo N-óxido;
 cada uno de **X**⁸ y **X**⁹ se selecciona independientemente entre N, C o C(**R**^{x2});
 10 cada **R**^{x1} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH, -O(alquilo C₁-C₄) o -(alquilen C₁-C₄)-fenilo; y
 cada **R**^{x2} y cada **R**^{x3} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH,
 -O(alquilo C₁-C₄), -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄),
 -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil
 15 C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) o dicho -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para
 formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos;
 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo,
 en donde dicho profármaco es un éster o una amida de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo
 carboxílico, un derivado de aciloxi de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo, una amida de un
 20 compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo amino, o un compuesto de fórmula (I) en el que el grupo oxima -OH
 está en forma de un grupo O-acil-oxima, un grupo O-alquil-oxima, un grupo O-dialquilfosfinilo, un grupo O-ácido
 fosfórico o un grupo O-ácido sulfúrico,
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es un enlace, alquilen C₁-C₆, alquilen C₂-C₆ o alquilen C₂-C₆,
 25 en donde una o dos unidades de -CH₂- comprendidas en dicho alquilen, dicho alquilen o dicho alquilen están
 cada una reemplazada opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente entre -O-, -NR¹¹-, -CO- o -S-.
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que **R** se selecciona entre: hidrógeno; arilo opcionalmente
 sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos de anillo, en donde 1, 2, o 3 átomos de anillo se
 30 seleccionan cada uno independientemente entre O, S, o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono;
 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de anillo, en donde uno o más átomos de anillo
 se seleccionan cada uno independientemente entre O, S o N y los otros átomos de anillo son átomos de carbono;
 -NH(alquilo C₁-C₄); -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄); o -O(alquilo C₁-C₄); en donde dicho arilo opcionalmente sustituido,
 dicho heteroarilo opcionalmente sustituido o dicho heterocicloalquilo opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos
 35 con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo
 C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho
 -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo
 de nitrógeno al que están unidos, o -L¹-**R**¹³.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **R**¹ y **R**⁴ son cada uno hidrógeno, uno de **R**² y **R**³ es hidrógeno, y el otro
 de **R**² y **R**³ se selecciona entre: hidrógeno; alquilo C₁-C₄; -(alquilen C₁-C₃)-O-(alquilo C₁-C₂); -(alquilen C₂-C₄)-fenilo;
 -OH; -O(alquilo C₁-C₄); -O(alquilen C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₂); -(alquilen C₁-C₄)-morfolinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-fenilo;
 -O(alquilen C₁-C₄)-imidazolilo; -O(alquilen C₁-C₄)-pirrolidinilo, -O(alquilen C₁-C₄)-piperidinilo; -O(alquilen
 C₁-C₄)-morfolinilo; -O(alquilen C₁-C₄)-oxazepanilo; -O(alquilen C₁-C₄)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo);
 45 -O(alquilen C₁-C₄)-piperazinileno-(alquilo C₁-C₄); o -O(alquilen C₁-C₄)-diazepanileno-(alquilo C₁-C₄); en donde el resto
 fenilo, el resto imidazolilo, el resto pirrolidinilo, el resto piperidinilo, el resto morfolinilo, el resto oxazepanilo, el resto
 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, el resto piperazinileno y el resto diazepanileno están cada uno opcionalmente
 sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CF₃, alquilo C₁-C₄, -(alquilen
 C₁-C₄)-OH, -(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -O(alquilen C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂,
 50 -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquil
 C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de
 nitrógeno al que están unidos.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R**⁵ es hidrógeno.
- 55 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **A** es un resto bicíclico correspondiente a la
 fórmula (II) como se ha definido en la reivindicación 1, en donde el primer anillo del resto bicíclico, anillo que está
 engarzado al resto del compuesto de la fórmula general (I), es aromático.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **A** es uno de los siguientes grupos:



5 cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) en donde los dos restos alquilo C₁-C₄ de dicho -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄) están opcionalmente engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en donde cada R^{x1} (si está presente) se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -OH o
 10 -O(alquilo C₁-C₄), y además, en donde cada R^{x4} (si está presente) se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o los dos grupos R^{x4} (si están presentes) son cada uno independientemente alquilo C₁-C₄ y están engarzados mutuamente para formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

- 15
- 2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 - 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 - 7-bromo-2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima;

- 6-bromo-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-metil-cromen-4-ona oxima;
 6-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6,8-difluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 5 8-cloro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 4-fluoro-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona-(Z)-oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometoxi-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-trifluorometil-cromen-4-ona oxima;
 2-((7-fluoro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 10 2-((7-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((6,7-dimetoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((6-metil-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((7-cloro-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 15 2-((5-bromo-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((5-idroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((5-metoxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-feniletinil-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-((E)-estiril)-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-fenetil-cromen-4-ona oxima;
 20 7-etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-2-il-etinil)-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-(piridin-4-il)etinil-cromen-4-ona oxima;
 7-((4-dimetilaminofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 25 2-isoquinolin-3-il-7-(3-metoxifenil)etinil-cromen-4-ona oxima;
 7-((3-aminofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 7-((3-idroxiifenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-(4-metoxifenil)etinil-cromen-4-ona oxima;
 7-((2-clorofenil)etinil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 30 7-((3-dimetilamino-prop-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-ciclopropil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-(pirrolidin-1-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-(vinil)-cromen-4-ona oxima;
 6-etil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 35 6-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-dimetilamino-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-(morfolin-4-il-metil)-cromen-4-ona oxima;
 6-idroxi-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-metoxi-cromen-4-ona oxima;
 40 2-isoquinolin-3-il-6-(2-metoxi-etoxi)-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-dimetilamino-etoxi)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-fenil-cromen-4-ona oxima;
 45 7-((4-bifenil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-cromen-4-ona oxima;
 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-feniletinil]-cromen-4-ona oxima;
 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-metilaminofeniletinil]-cromen-4-ona oxima;
 7-((4-Idroxi-but-1-inil)-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 50 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-feniletinil]-cromen-4-ona oxima;
 2-Isoquinolin-3-il-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima;
 7-but-3-en-1-inil-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-metoxi-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-(2-metoxi-etoxi)-cromen-4-ona oxima;
 55 7-ciano-2-isoquinolin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-isoquinolin-3-il-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-cromen-4-ona oxima;
 2-((7-idroxi-isoquinolin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-[2,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-[1,6]Naftiridin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 60 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-((5,7-dimetil-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((6-bromo-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 6-bromo-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-metoxietoxi-2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 65 2-((1-Bencil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-Tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;

- 2-Tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 2-Isoquinolin-3-il-3-metil-cromen-4-ona oxima;
 3-{4-[(E)-Hidroxiimino]-4H-cromen-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
 2-Imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il-cromen-4-ona oxima;
 5 2-((1H-Pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((1-Hidroxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((1-Metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
 2-((1-Metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-cromen-4-ona oxima;
 6-Hidroxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 10 2-Tiazolo[5,4-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-Metoxi-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-Dimetilamino-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 15 6-((2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-Piperidin-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-dimetilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-dietilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-Pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 20 6-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-((S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 25 6-[2-((R)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-ciclopentilamino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 30 6-((4-morfolin-4-il-butil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-{2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-etoxi}-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-Imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-morfolin-4-il-propil)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 35 6-((Z)-3-Morfolin-4-il-propenil))-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-quinazolin-2-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[(1S,4S)-2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 40 6-[2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 4-((hidroxiimino)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromeno-6-carboxílico);
 6-((2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 45 6-((2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 7-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-feniletinil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 50 6-((2-amino-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-(8aH-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-Imidazol-1-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 55 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-imidazol-1-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 60 6-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-Piridin-4-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((3-Piridin-3-il-propoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
 6-((2-Piridin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
 65 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
 6-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;

- 5-Metoxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-cromen-4-ona oxima;
7-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
5 7-((3-Morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[[4-Fluoro-bencilamino)-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-Fenetiloxi-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[2-(Piridin-4-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
10 6-[2-(Piridin-3-iloxi)-etoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[3-(Piridin-3-iloxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
N-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida;
N-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-N-metil-acetamida;
N-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-{4-hidroxiimino-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-4H-cromen-6-iloxi}-acetamida;
15 2-Pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-5-trifluorometil-cromen-4-ona oxima;
2-((7-terc-Butil-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-cromen-4-ona oxima;
7-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;
5-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
5-((3-Morfolin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
20 6-((2-Morfolin-4-il-etoxi)-2-tieno[2,3-c]piridin-5-il-cromen-4-ona oxima;
6-((3-Piridin-4-il-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-((2-Fenoxi-etoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-((3-Fenoxi-propoxi)-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
25 6-[3-(3-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-[3-(3,4-Difluoro-fenoxi)-propoxi]-2-pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-il-cromen-4-ona oxima;
6-((2-[1,4]Oxazepan-4-il-etoxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
6-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
6-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
30 6-[2-(1,1-Dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
6-((1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima;
6-((3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-2-tieno[3,2-c]piridin-6-il-cromen-4-ona oxima; o
- una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos,
35 en el que dicho profármaco es un derivado de aciloxi de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo, una amida de un compuesto que contiene un grupo amino, o un compuesto en el que el grupo oxima -OH está en forma de un grupo O-acil-oxima, un grupo O-alquil-oxima, un grupo O-dialquilfosfiniloxi, un grupo O-ácido fosfórico o un grupo O-ácido sulfúrico.
- 40 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento.
- 45 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso en el tratamiento o la prevención de una dolencia asociada con la señalización y/o las funciones glutamatérgicas alteradas, o una dolencia que se pueda ver afectada por una alteración del nivel o de la señalización del glutamato, en donde dicha dolencia asociada con la señalización y/o las funciones glutamatérgicas alteradas, o dicha dolencia que se puede ver afectada por una alteración del nivel o de la señalización del glutamato se selecciona entre demencias,
50 parkinsonismo y trastornos del movimiento, esclerosis múltiple y enfermedades desmielinantes, dolor agudo o crónico, trastornos de la ansiedad, esquizofrenia, diabetes o cánceres.
12. El compuesto para uso o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dichas demencias se seleccionan entre: demencias del tipo del Alzheimer (DAT); enfermedad de Alzheimer,
55 enfermedad de Pick; demencias vasculares; enfermedad de cuerpos de Lewy; demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y de deficiencias, incluyendo alcoholismo, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina B12; complejo de demencia asociado a SIDA; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; o encefalopatía espongiiforme subaguda atípica.
13. El compuesto para uso o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dichos parkinsonismo y trastornos del movimiento se seleccionan entre: enfermedad de Parkinson; atrofia
60 multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; degeneración hepatolenticular; corea, incluyendo enfermedad de Huntington y hemibalismo; atetosis; distonías, incluyendo tortícolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, y síndrome de Gilles de la Tourette; discinesias tardías o inducidas por fármacos; temblores; o mioclonías.
- 65 14. El compuesto para uso o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

dichos trastornos de ansiedad se seleccionan entre: trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés o trastornos de ansiedad generalizados;

- 5 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, o el compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que dicha composición farmacéutica o dicho compuesto es para administrarse mediante una cualquiera de: una ruta oral; una ruta tópica, incluyendo ruta transdérmica, intranasal, ocular, bucal, o sublingual; ruta parenteral utilizando técnicas de inyección o técnicas de infusión, incluyendo ruta subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, intraesternal, intraventricular, intrauretral o intracraneal; ruta pulmonar, incluyendo mediante tratamiento de inhalación o insuflación; ruta gastrointestinal; ruta intrauterina; ruta intraocular; ruta subcutánea; ruta oftálmica, incluyendo mediante ruta intravítrea o ruta intracameral; ruta rectal o ruta vaginal.
- 10
- 15 16. Un método para identificar un agente que se una al receptor 4 del glutamato metabotrópico (mGluR4), que comprende las siguientes etapas:
- 20 (a) poner en contacto mGluR4 con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho compuesto está radiomarcado o marcado con fluorescencia, en condiciones que permiten la unión del compuesto con mGluR4, generando de esta forma un compuesto unido marcado;
- (b) detectar una señal que corresponde a la cantidad del compuesto unido marcado en ausencia del agente de ensayo;
- (c) poner en contacto el compuesto unido marcado con un agente de ensayo;
- 25 (d) detectar una señal que corresponde a la cantidad del compuesto unido marcado en presencia del agente de ensayo; y
- (e) comparar la señal detectada en la etapa (d) con la señal detectada en la etapa (b) para determinar si el agente de ensayo se une a mGluR4.

Fig. 1

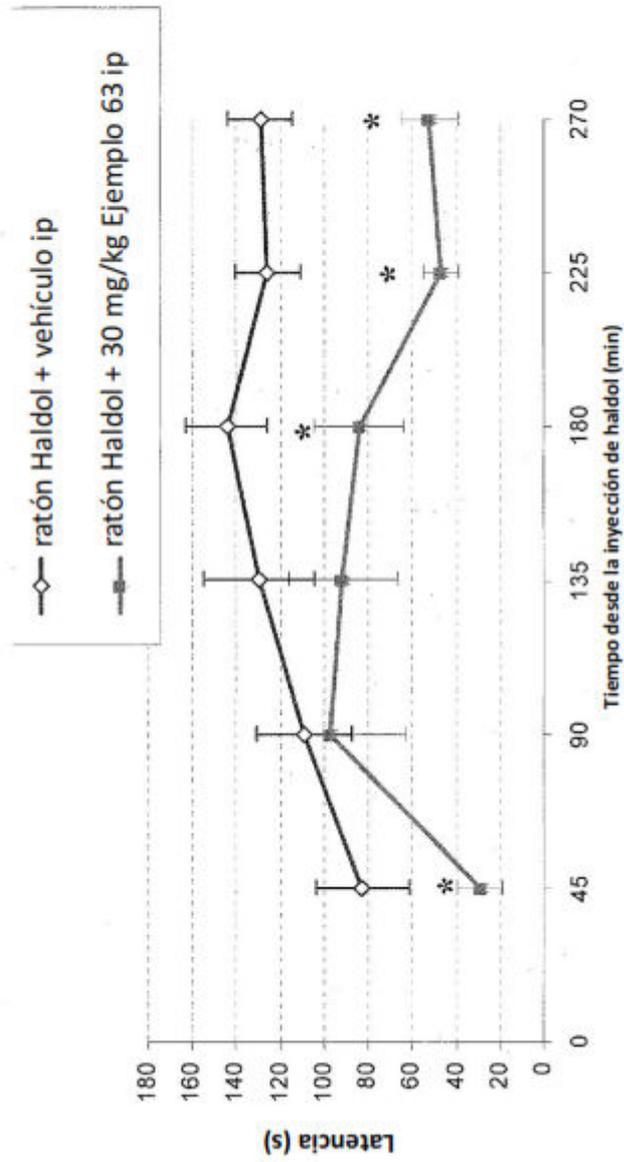


Fig. 2

