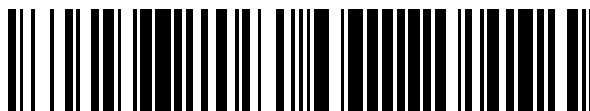


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 927**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01) **A61P 5/50** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/5365** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10830519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2493888**

54 Título: **Piridinas bicíclicas y análogos como moduladores de sirtuina**

30 Prioridad:

**29.10.2009 US 256269 P**

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

**23.06.2016**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centerville  
Road, Suite 400  
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**NG, PUI YEE;  
BLUM, CHARLES;  
MCPHERSON, LAUREN;  
PERNI, ROBERT B.;  
VU, CHI B.;  
AHMED, MOHAMMED MAHMOOD y  
DISCH, JEREMY S.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 574 927 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

Piridinas bicíclicas y análogos como moduladores de sirtuina

**Referencia a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/256.269, presentada el 29 de octubre de 2009.

**Antecedentes**

10 La familia de genes de reguladores de información de silenciamiento (SIR) representa un grupo altamente conservado de genes presentes en los genomas de organismos desde arqueobacterias hasta eucariotas. Las proteínas codificadas de SIR participan en diversos procesos de regulación de silenciamiento de genes para la reparación del ADN. Las proteínas codificadas por miembros de la familia de genes SIR muestran alta conservación de secuencia en un dominio de núcleo de 250 aminoácidos. Un gen bien caracterizado en esta familia es SIR2 de *S. cerevisiae*, que participa en el silenciamiento de locus HM que contienen información que especifica el tipo de apareamiento de levadura, efectos de la posición del telómero y envejecimiento celular. La proteína de levadura Sir2 pertenece a una familia de histona desacetilasas. El homólogo de Sir2, CobB, en *Salmonella typhimurium*, funciona como una ADP-ribosil transferasa dependiente de NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina).

15 La proteína Sir2 es un desacetilasa clase III que utiliza NAD como un cosustrato. A diferencia de otras desacetilasas, muchas de las cuales están involucradas en el silenciamiento de genes, Sir2 es insensible a inhibidores de desacetilasa de histonas de clase I y II como la tricostatina A (TSA).

20 La desacetilación de acetil-lisina por Sir2 está estrechamente acoplada con la hidrólisis de NAD, produciendo nicotinamida y un nuevo compuesto acetil-ADP ribosa. La actividad de desacetilasa dependiente de NAD de Sir2 es esencial para sus funciones que pueden conectar su papel biológico con el metabolismo celular en levaduras. Los homólogos de Sir2 de mamíferos tienen actividad de desacetilasa de histonas dependiente de NAD.

25 Estudios bioquímicos han demostrado que Sir2 puede desacetilar fácilmente las colas amino terminales de histonas H3 y H4, produciendo la formación de 1-O-acetil-ADP-ribosa y nicotinamida. Cepas con copias adicionales de SIR2 muestran mayor silenciamiento de ADN<sub>r</sub> y un periodo de vida 30% mayor. Se ha mostrado recientemente que copias adicionales del homólogo de SIR2 de *C. elegans*, sir-2.1, y el gen dSir2 de *D. melanogaster* extiende mucho el periodo de vida en esos organismos. Esto implica que la vía reguladora dependiente de SIR2 para envejecimiento surgió pronto en la evolución y se ha conservado bien. Hoy, los genes Sir2 se cree que han evolucionado para mejorar la salud de un organismo y la resistencia al estrés para aumentar sus posibilidades de sobrevivir a la adversidad.

30 En los seres humanos, hay siete genes tipo Sir2 (SIRT1-SIRT7) que comparten el dominio catalítico conservado de Sir2. SIRT1 es una proteína nuclear con el mayor grado de similitud de secuencia con Sir2. SIRT1 regula múltiples objetivos celulares por desacetilación incluyendo el supresor de tumores p53, el factor de señalización celular NF- $\kappa$ B, y el factor de transcripción FOXO.

35 SIRT3 es un homólogo de SIRT1 que se conserva en procariontes y eucariotas. La proteína SIRT3 está dirigida a las crestas mitocondriales por un único dominio situado en el extremo N. SIRT3 tiene actividad de proteína desacetilasa dependiente de NAD<sup>+</sup> y se expresa ubicuamente, particularmente en los tejidos metabólicamente activos. Con la transferencia a las mitocondrias, se cree que SIRT3 se escinde en una forma activa más pequeña por una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial (MPP).

40 La restricción calórica se conoce desde hace más de 70 años para mejorar la salud y prolongar la vida de los mamíferos. La esperanza de vida de la levadura, como la de metazoos, también se amplía por las intervenciones que se asemejan a la restricción calórica, como la glucosa baja. El descubrimiento de que tanto las levaduras como las moscas que carecen del gen SIR2 no viven más cuando se someten a restricción calórica proporciona evidencia de que los genes SIR2 median los efectos beneficiosos en la salud de una dieta restringida en calorías. Además, las mutaciones que reducen la actividad de la ruta (PKA) dependiente de AMPc (3',5'-monofosfato de adenosina) que responde a la glucosa de las levaduras prolongan la vida en células genéticamente intactas pero no en cepas sir2 mutantes, demostrando que es probable que SIR2 sea un componente clave en dirección 3' de la ruta de restricción calórica.

**Compendio**

50 En la presente memoria se proporcionan nuevos compuestos moduladores de sirtuina.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos moduladores de sirtuina de las fórmulas estructurales (I), (II) y (IV) a (VI) como se describe con detalle a continuación.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para utilizar compuestos moduladores de sirtuina o

composiciones que comprenden compuestos moduladores de sirtuina. En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden utilizar para una variedad de aplicaciones terapéuticas incluyendo, por ejemplo, aumentar el periodo de vida de una célula y tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos incluyendo, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, neuropatía inducida por compuestos quimioterapéuticos, neuropatía asociada con un suceso isquémico, enfermedades y/o trastornos oculares, enfermedades cardiovasculares, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación, y/o rubefacción, etc. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también pueden utilizarse para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que se beneficiaría de una mayor actividad mitocondrial, para mejorar el rendimiento muscular, para aumentar los niveles de ATP musculares o para tratar o prevenir daños en el tejido muscular asociados con hipoxia o isquemia. En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que disminuyen el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden utilizar para una variedad de aplicaciones terapéuticas incluyendo, por ejemplo, aumento de la sensibilidad celular al estrés, aumento de apoptosis, tratamiento de cáncer, estimulación del apetito, y/o estimulación de ganancia de peso, etc. Como se describe además más abajo, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina.

En ciertos aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos, incluidos otros compuestos moduladores de sirtuina u otros agentes terapéuticos.

### Descripción detallada

#### 1. Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria, los siguientes términos y frases tendrán los significados que se indican a continuación. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado como entiende comúnmente el experto en la técnica.

El término "agente" se usa en la presente memoria para indicar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, una proteína o porción de la misma, por ejemplo, un péptido), o un extracto hecho de materiales biológicos como células o tejidos de bacterias, plantas, hongos, o animales (en particular mamíferos). La actividad de dichos agentes puede hacerlos adecuados como un "agente terapéutico" que es una sustancia (o sustancias) biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa localmente o sistémicamente en un sujeto.

El término "biodisponible" cuando se refiere a un compuesto se reconoce en la técnica y se refiere a una forma de un compuesto, o una parte de la cantidad de compuesto administrada, que le permite ser absorbida por, incorporada en, o estar de otra forma fisiológicamente disponible para un sujeto o paciente a quien se administra.

"Parte biológicamente activa de una sirtuina" se refiere a una parte de una proteína sirtuina que tiene una actividad biológica, como la capacidad de desacetilar. Las partes biológicamente activas de una sirtuina pueden incluir el dominio de núcleo de las sirtuinas. Las partes biológicamente activas de SIRT1 que tienen n° de acceso en GenBank NP\_036370 que abarcan el dominio de unión a NAD<sup>+</sup> y el dominio de unión al sustrato, por ejemplo, pueden incluir sin limitación, los aminoácidos 62-293 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que están codificados por nucleótidos 237 a 932 de n° de acceso en GenBank NM\_012238. Por lo tanto, esta región se denomina a veces el dominio de núcleo. Otras partes biológicamente activas de SIRT1, también denominadas a veces dominios de núcleo, incluyen aproximadamente los aminoácidos 261 a 447 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 834 a 1394 de n° de acceso en GenBank NM\_012238; aproximadamente los aminoácidos 242 a 493 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 777 a 1532 de n° de acceso en GenBank NM\_012238; o aproximadamente los aminoácidos 254 a 495 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 813 a 1538 de n° de acceso en GenBank NM\_012238.

La expresión "animales de compañía" se refiere a los gatos y perros. Como se utiliza en la presente memoria, el término "perro(s)" indica cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de los que hay un gran número de razas diferentes. El término "gato(s)" se refiere a un animal felino como gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género Felis.

La "diabetes" se refiere al nivel alto de azúcar en la sangre o cetoacidosis, así como a las anomalías metabólicas generales, crónicas que surgen de un estado prolongado de nivel alto de azúcar en la sangre o una disminución en la tolerancia a la glucosa. "Diabetes" abarca las formas tipo I y tipo II (Diabetes Mellitus no dependiente de insulina o DMNDI) de la enfermedad. Los factores de riesgo para la diabetes incluyen los siguientes: cintura de más de 101,6 centímetros (40 pulgadas) para hombres o 88,9 centímetros (35 pulgadas) para mujeres, presión arterial de 130/85 mm de Hg o superior, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, glucosa en la sangre en ayunas superior a 100 mg/dl o lipoproteína de alta densidad menor de 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.

El término "DE<sub>50</sub>" se refiere a la medida reconocida en la técnica de la dosis efectiva. En algunas realizaciones, DE<sub>50</sub> significa la dosis de un fármaco que produce el 50% de su máxima respuesta o efecto, o alternativamente, la dosis

que produce una respuesta predeterminada en el 50% de los sujetos de ensayo o preparaciones. El término "DL<sub>50</sub>" se refiere a la medida reconocida en la técnica de la dosis letal. En algunas realizaciones, DL<sub>50</sub> significa la dosis de un fármaco que es letal en 50% de los sujetos de ensayo. La expresión "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>.

- 5 El término "hiperinsulinemia" se refiere a un estado en una persona en la que el nivel de insulina en la sangre es superior al normal.

La expresión "resistencia a la insulina" se refiere a un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica inferior a la normal respecto a la respuesta biológica en un sujeto que no tiene resistencia a la insulina.

- 10 Un "trastorno de resistencia a la insulina," como se describe en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad o afección que es causada por o a la que contribuye la resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, resistencia a la insulina, presión arterial alta, hipertensión, colesterol alto de sangre, dislipidemia, hiperlipidemia, enfermedad aterosclerótica incluyendo accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria o infarto de miocardio,
- 15 hipoglucemia, hiperinsulinemia y/o hiperproinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, liberación retrasada de insulina, complicaciones diabéticas, incluyendo enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, funciones cognitivas en la demencia, retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensa, algunos tipos de cáncer (como endometrial, de mama, próstata y colon), complicaciones de embarazo, salud reproductora
- 20 femenina deficiente (tal como irregularidades menstruales, esterilidad, ovulación irregular, síndrome de ovario poliquístico (PCOS)), lipodistrofia, trastornos relacionados con el colesterol, como cálculos biliares, colecistitis y colelitiasis, gota, apnea obstructiva del sueño y problemas respiratorios, osteoartritis, y pérdida ósea, por ejemplo en particular osteoporosis.

- 25 La expresión "animales de ganadería" se refiere a cuadrúpedos domesticados, que incluyen los que son criados para la carne y varios subproductos, por ejemplo, un animal bovino incluyendo ganado y otros miembros del género Bos, un animal porcino incluyendo cerdo doméstico y otros miembros del género Sus, un animal ovino incluyendo oveja y otros miembros del género Ovis, cabras domésticas y otros miembros del género Capra; cuadrúpedos domésticos que son criados para tareas especializadas como el uso como una bestia de carga, por ejemplo, un animal equino incluyendo caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género Equus.

- 30 El término "mamífero" es conocido en la técnica, y los mamíferos de ejemplo incluyen seres humanos, primates, animales de ganadería (incluyendo bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

Individuo o individuos "obesos" que sufren obesidad son generalmente individuos que tienen un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 o mayor. La obesidad puede o no estar asociada con resistencia a la insulina.

- 35 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" se reconocen en la técnica y se refieren a modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección e incluyen, sin limitación, vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

- 40 Un "paciente", "sujeto", "individuo" u "hospedante" se refiere a un ser humano o un animal no humano.

- El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" es reconocido en la técnica y se refiere a un material composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como una carga sólida o líquida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en llevar o transportar cualquier composición en cuestión o componente de la misma. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como el almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como la glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores de pH, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras
- 55 sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El término "prevenir" se reconoce en la técnica, y cuando se utiliza en relación con una afección tal como una recaída local (por ejemplo, dolor), una enfermedad tal como cáncer, un síndrome complejo tal como deficiencia cardíaca o cualquier otra afección médica, se entiende bien en la técnica, e incluye la administración de una

composición que reduce la frecuencia de, o retarda el inicio de, síntomas de una afección médica en un sujeto con respecto al sujeto que no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico en relación con una población de control sin tratar, y/o retardar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada, por ejemplo, mediante una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control sin tratar, y/o retardar el inicio de síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control sin tratar. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o retardar alternativamente, sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población de control sin tratar.

El término tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a la administración de un fármaco a un hospedante. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal hospedante) entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al hospedante contra el desarrollo de la afección no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está dirigido a disminuir, mejorar o mantener la afección no deseada existente o efectos secundarios derivados de la misma).

La expresión "sin pirógenos", con referencia a una composición, se refiere a una composición que no contiene un pirógeno en una cantidad que daría lugar a un efecto adverso (por ejemplo, irritación, fiebre, inflamación, diarrea, dificultad respiratoria, choque endotóxico, etc.) en un sujeto al cual se administra la composición. Por ejemplo, el término pretende abarcar composiciones que están exentas de, o sustancialmente exentas de, una endotoxina como, por ejemplo, un lipopolisacárido (LPS).

El "periodo de vida replicativa" de una célula se refiere al número de células hijas producidas por una "célula madre" individual. "Envejecimiento cronológico" o "periodo de vida cronológico" por otra parte, se refiere al periodo de tiempo que una población de células no divididas sigue siendo viable cuando se priva de nutrientes. "Aumentar el periodo de vida de una célula" o "prolongar el periodo de vida de una célula," cuando se aplica a células u organismos, se refiere a aumentar el número de células hijas producidas por una célula; aumentar la capacidad de las células u organismos para enfrentarse con el estrés y combatir el daño, por ejemplo, a ADN, proteínas; y/o aumentar la capacidad de las células u organismos para sobrevivir y existir en un estado vivo durante más tiempo en unas condiciones particulares, p. ej. estrés (por ejemplo, choque térmico, estrés osmótico, radiación alta de energía, estrés químicamente inducido, daño de ADN, nivel de sal inadecuado, nivel inadecuado de nitrógeno, o nivel inadecuado de nutrientes). El periodo de vida se puede aumentar en al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o entre 20% y 70%, 30% y 60%, 40% y 60% o más utilizando los métodos descritos en la presente memoria.

"Compuesto de activación de sirtuina" se refiere a un compuesto que aumenta el nivel de una proteína sirtuina y/o aumenta al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una realización de ejemplo, un compuesto de activación de sirtuina puede aumentar al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en al menos aproximadamente 10%, 25%, 50%, 75%, 100% o más. Las actividades biológicas de ejemplo de proteínas de sirtuina incluyen desacetilación, por ejemplo, de histonas y p53; prolongación del periodo de vida; aumento de la estabilidad genómica; transcripción de silenciamiento; y control de la segregación de proteínas oxidadas entre las células madre y células hija.

"Proteína sirtuina" se refiere a un miembro de la familia de proteínas desacetilasas sirtuina, o preferiblemente a la familia sir2, que incluye proteínas Sir2 de levadura (nº de acceso en GenBank P53685), Sir-2.1 de *C. elegans* (nº de acceso en GenBank NP\_501912) y SIRT1 humano (nº de acceso en GenBank NM\_012238 y NP\_036370 (o AF083106)) y proteínas SIRT2 (nº de acceso en GenBank NM\_012237, NM\_030593, NP\_036369, NP\_085096 y AF083107). Otros miembros de la familia incluyen los cuatro genes adicionales de levadura similares a Sir2 llamados "genes *HST*" (homólogos de Sir dos) HST1, HST2, HST3 y HST4, y los cinco otros homólogos humanos hSIRT3, hSIRT4, hSIRT5, hSIRT6 y hSIRT7 (Brachmann et al. (1995) *Genes Dev.* 9:2888 y Frye et al. (1999) BBRC 260:273). Las sirtuinas preferidas son aquellas que comparten más similitudes con SIRT1, es decir, hSIRT1, y/o Sir2 que con SIRT2, tal como los miembros que tienen al menos parte de la secuencia N-terminal presente en SIRT1 y ausente en SIRT2 tal como tiene SIRT3.

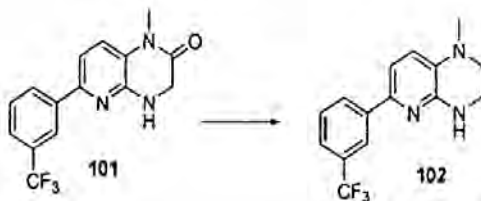
"Proteína SIRT1" se refiere a un miembro de la familia sir2 de desacetilasas sirtuina. En una realización, una proteína SIRT1 incluye Sir2 de levadura (nº de acceso en GenBank P53685), Sir-2.1 de *C. elegans* (nº de acceso en GenBank NP\_501912), SIRT1 humana (nº de acceso en GenBank NM\_012238 o NP\_036370 (o AF083106)), y equivalentes y sus fragmentos. En otra realización, una proteína SIRT1 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consta de, o que consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685. Las proteínas SIRT1 incluyen polipéptidos que comprenden todo o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685; la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685 con de 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones conservadoras de aminoácido; una secuencia de aminoácido que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a los nº de acceso

enGenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685, y sus fragmentos funcionales. Los polipéptidos de la invención también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369 o P53685.

5 Como se usa en la presente memoria "proteína SIRT2", "proteína SIRT3", "proteína SIRT4", "proteína SIRT 5", "proteína SIRT6" y "proteína SIRT7" se refieren a otras proteínas sirtuina desacetilasas de mamífero, por ejemplo humanas, que son homólogas a la proteína SIRT1, en particular en el dominio catalítico conservado de aproximadamente 275 aminoácidos. Por ejemplo, "proteína SIRT3" se refiere a un miembro de la familia de proteínas sirtuina deacetilasas que es homóloga a la proteína SIRT1. En una realización, una proteína SIRT3 incluye proteínas SIRT3 humana (nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371 o NP\_001017524) y SIRT3 de ratón (nº de acceso en GenBank NP\_071878) y equivalentes y sus fragmentos. En otra realización, una proteína SIRT3 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consta de, o que consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878. Las proteínas SIRT3 incluyen polipéptidos que comprenden todas o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878; la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878 con de 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservadores; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878, y sus fragmentos funcionales. Los polipéptidos de la invención también incluyen homólogos (por ejemplo, ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, de los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524 o NP\_071878. En una realización, una proteína de SIRT3 incluye un fragmento de proteína SIRT3 que se produce por la escisión con una peptidasa de procesamiento de matriz mitocondrial (MPP) y/o una peptidasa intermedia mitocondrial (MIP).

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" se reconocen en la técnica y se refieren a la administración de una composición en cuestión, compuesto terapéutico u otro material de otra forma que directamente en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto a metabolismo y otros procesos similares.

El término "tautómero" como se utiliza en la presente memoria es reconocido en la técnica y se refiere a la migración formal de un átomo de hidrógeno, es decir, protón, acompañado por un cambio de un enlace sencillo y un enlace doble adyacentes. Cuando se utiliza en la presente memoria para describir un compuesto o género de compuestos, el tautómero incluye cualquier parte de un compuesto o todo el compuesto tal como un solo sustituyente de un compuesto, múltiples sustituyentes de un compuesto o, por ejemplo, el compuesto entero. Por ejemplo, el tautómero de un compuesto que incluye un anillo piridina sustituido con hidroxilo (A) es el anillo ceto-enólico sustituido (B):



35 La expresión "agente terapéutico" es reconocida en la técnica y se refiere a cualquier resto químico que es una sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa local o sistémicamente en un sujeto. La expresión también significa cualquier sustancia destinada a usar en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o en la mejora del desarrollo físico o mental deseable y/o afecciones en un animal o ser humano.

40 La expresión "efecto terapéutico" es reconocida en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, en particular mamíferos y más en particular seres humanos producido por una sustancia farmacológicamente activa. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de dicha sustancia que produce algún efecto deseado, local o sistémico, en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y enfermedad tratada, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica. Por ejemplo, ciertas composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a dicho tratamiento.

"Tratamiento" de una afección o enfermedad se refiere a la curación, así como mejorar al menos un síntoma de la afección o enfermedad.

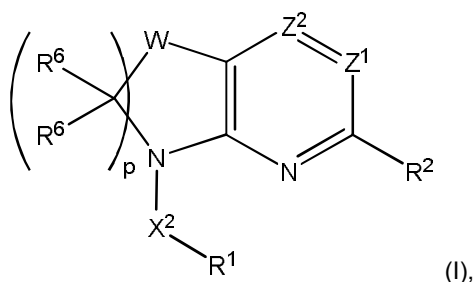
50 La expresión "deterioro de la visión" se refiere a la visión disminuida, que a menudo sólo es parcialmente reversible o irreversible tras el tratamiento (por ejemplo, cirugía). El deterioro de la visión particularmente grave se denomina

"ceguera" o "pérdida de la visión", que se refiere a una pérdida completa de la visión, visión peor que 20/200 que no puede mejorarse con lentes correctivas, o un campo visual de menos de 20 grados de diámetro (radio 10 grados).

## 2. Moduladores de sirtuina

En un aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos moduladores de sirtuina para tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades y trastornos oculares, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación, cáncer, y/o rubefacción, etc. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que se beneficiaría de mayor actividad mitocondrial, para mejorar el rendimiento muscular, para incrementar los niveles de músculo ATP, o para tratar o prevenir daños en el tejido muscular asociados con hipoxia o isquemia. Otros compuestos descritos en este documento pueden ser adecuados para uso en una composición farmacéutica y/o uno o más métodos descritos en la presente memoria.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula estructural (I):



15

un tautómero, o una de sus sales, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es CR; y

20

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

W es seleccionada de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>),

25

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

30

R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo alifático y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>),

35

R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

40

dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, fluoro, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable, con hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

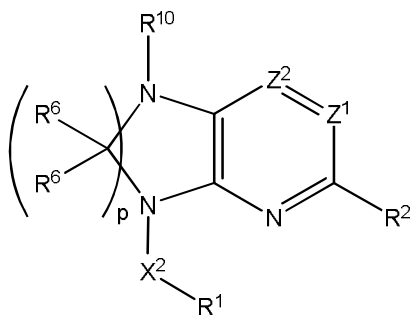
p es 1, 2 o 3;

X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, y -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†;

† representa donde X<sup>2</sup> está unido a R<sup>1</sup>; y

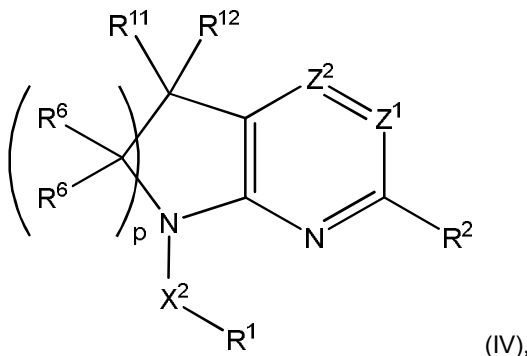
cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>.

El compuesto de fórmula estructural (I) puede ser representado por la fórmula estructural (II):



(II), en donde R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (IV):



(IV),

un tautómero, o una sal del mismo, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es CR; y

20 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

25 R<sup>11</sup> se selecciona de halógeno y R<sup>12</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor,

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

30 R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y cuando R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>1</sup> está



también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), -O-(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

5 R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un  
10 segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

15 dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, fluoro, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y

20 cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable, con hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

p es 1, 2 o 3; y

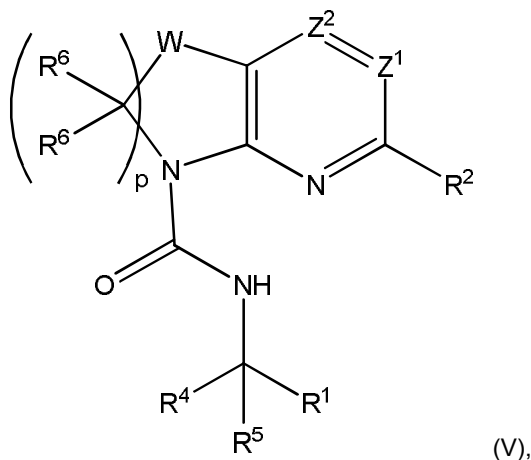
25 X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-†, -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, y -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†, en donde:

† representa donde X<sup>2</sup> está unido a R<sup>1</sup>; y

30 cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>.

Un compuesto representado por la fórmula estructural (IV) puede tener R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cada uno seleccionado de halógeno. Por ejemplo, cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> pueden ser flúor.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (V):



35 un tautómero, o una sal del mismo, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es CR; y

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

5 W se selecciona de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-, y

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

10 R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y cuando R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>1</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), -O-(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

15 R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

25 dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y

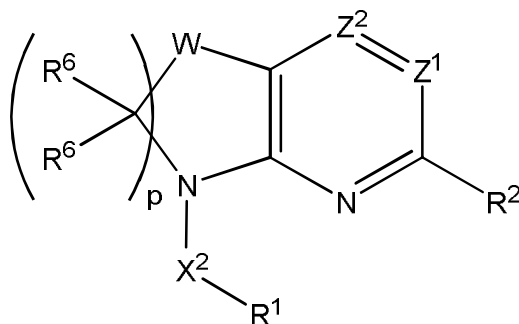
30 cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

35 p es 1, 2 o 3; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> considerados juntos forman un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros.

Para un compuesto representado por la fórmula estructural (V), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden considerar juntos para formar un carbociclo. Por ejemplo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> considerados juntos pueden formar un anillo ciclopropilo.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (VI):



(VI),

40

un tautómero, o una sal del mismo, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  es CR; y

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

W se selecciona de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-, y

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está sustituido con un biciclo espiránico y R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y cuando R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>1</sup> está también opcionalmente sustituido además con -O-(heterociclo saturado), -O-(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y

cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

p es 1, 2 o 3; y

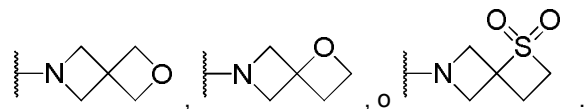
X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-†, -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, y -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†, en donde:

† representa donde X<sup>2</sup> está unido a R<sup>1</sup>; y

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub> y cuando X<sup>2</sup> es -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> también se pueden considerar juntos para formar un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros.

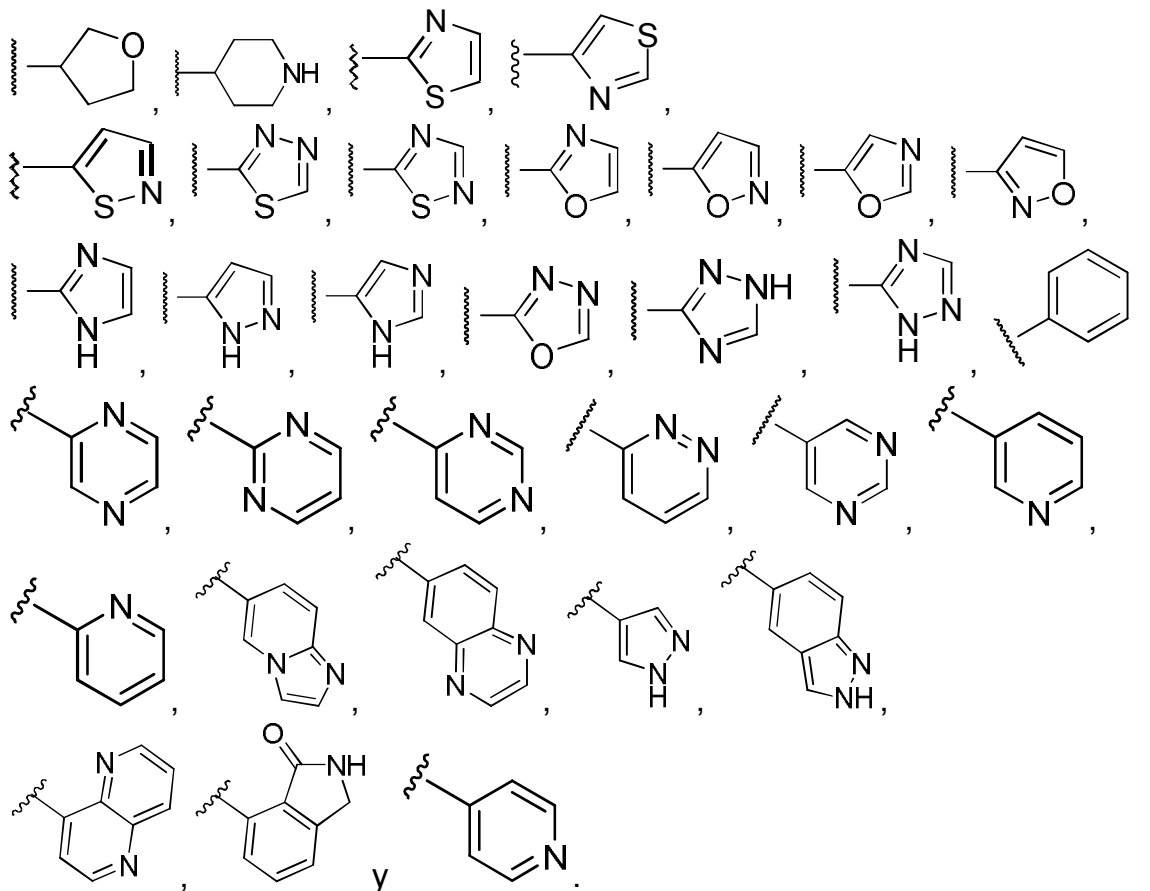
En ciertas realizaciones, para un compuesto representado por la fórmula estructural (VI), cuando X<sup>2</sup> es -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden considerar juntos formar un carbociclo. Por ejemplo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> considerados juntos pueden formar un anillo de ciclopropilo.

Para un compuesto representado por la fórmula estructural (VI), el biciclo espiránico puede ser un 4-4 heterobiciclo. En ciertas realizaciones, el 4-4 heterobiciclo se representa por la estructura:

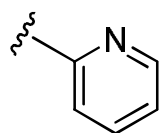


50

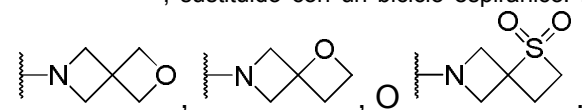
En ciertas realizaciones, en donde R<sup>1</sup> se sustituye con un biciclo espiránico, R<sup>1</sup> se selecciona de



R<sup>1</sup> de un compuesto representado por la fórmula estructural (VI) puede ser un piridilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es



5 , sustituido con un biciclo espiránico. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es piridilo sustituido con uno de:



10 Cada una de las realizaciones siguientes, a menos que sea indicado de otro modo o fuera del alcance de las fórmulas estructurales, puede aplicar a cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), o (VI). En los casos donde la estructura requiere un sustituyente particular (por ejemplo, biciclo espiránico en R<sup>1</sup> en la fórmula (VI)), debe entenderse que los grupos siguientes representan restos adecuados al que el sustituyente particular sería unido, y por lo tanto retenido en el compuesto como lo requiere la fórmula.

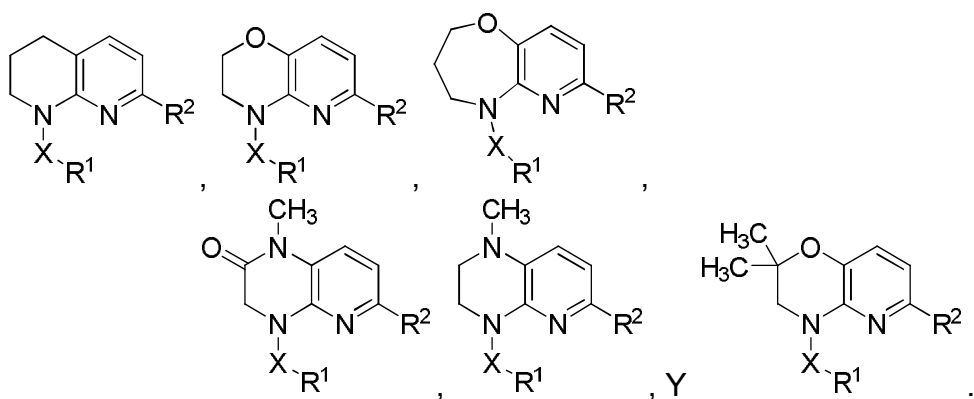
En ciertas realizaciones, W es -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-. En ciertas realizaciones, W se selecciona de -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-.

15 En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de un heterociclo y un carbociclo alifático. En ciertas realizaciones de las fórmulas (IV), (V) y (VI), R<sup>1</sup> se selecciona de arilo diferente de fenilo, por ejemplo, naftilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de un heterociclo, como heteroarilo.

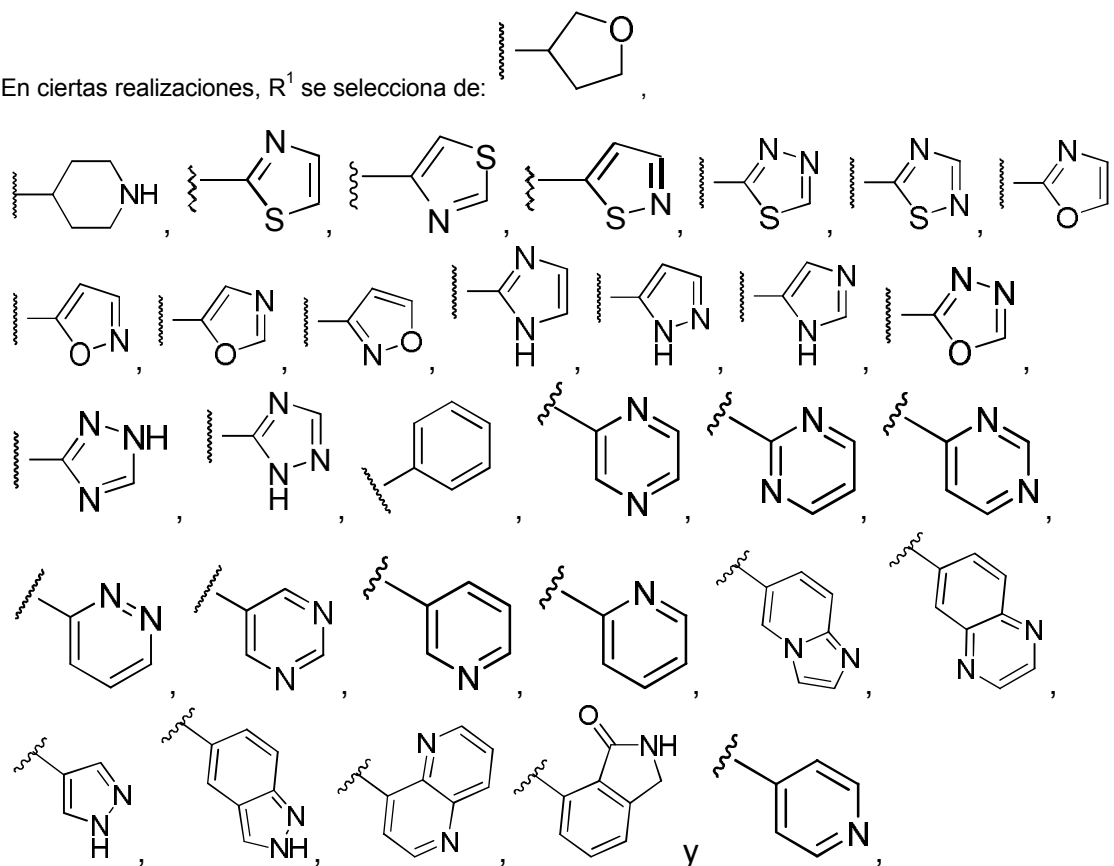
En ciertas realizaciones, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno CR, en particular CH.

En ciertas realizaciones, R<sup>6</sup> es -H o -CH<sub>3</sub> o dos R<sup>6</sup> considerados juntos son =O. En realizaciones particulares, cada R<sup>6</sup> es -H.

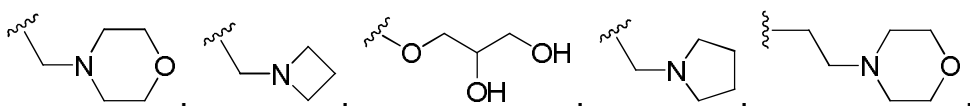
20 En realizaciones particulares, W, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> se eligen de manera que el compuesto sea seleccionado de cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:

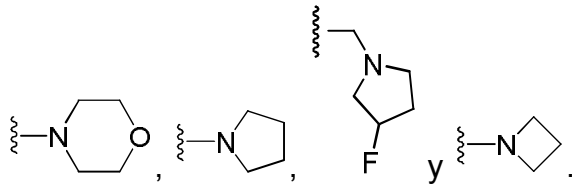


En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de:

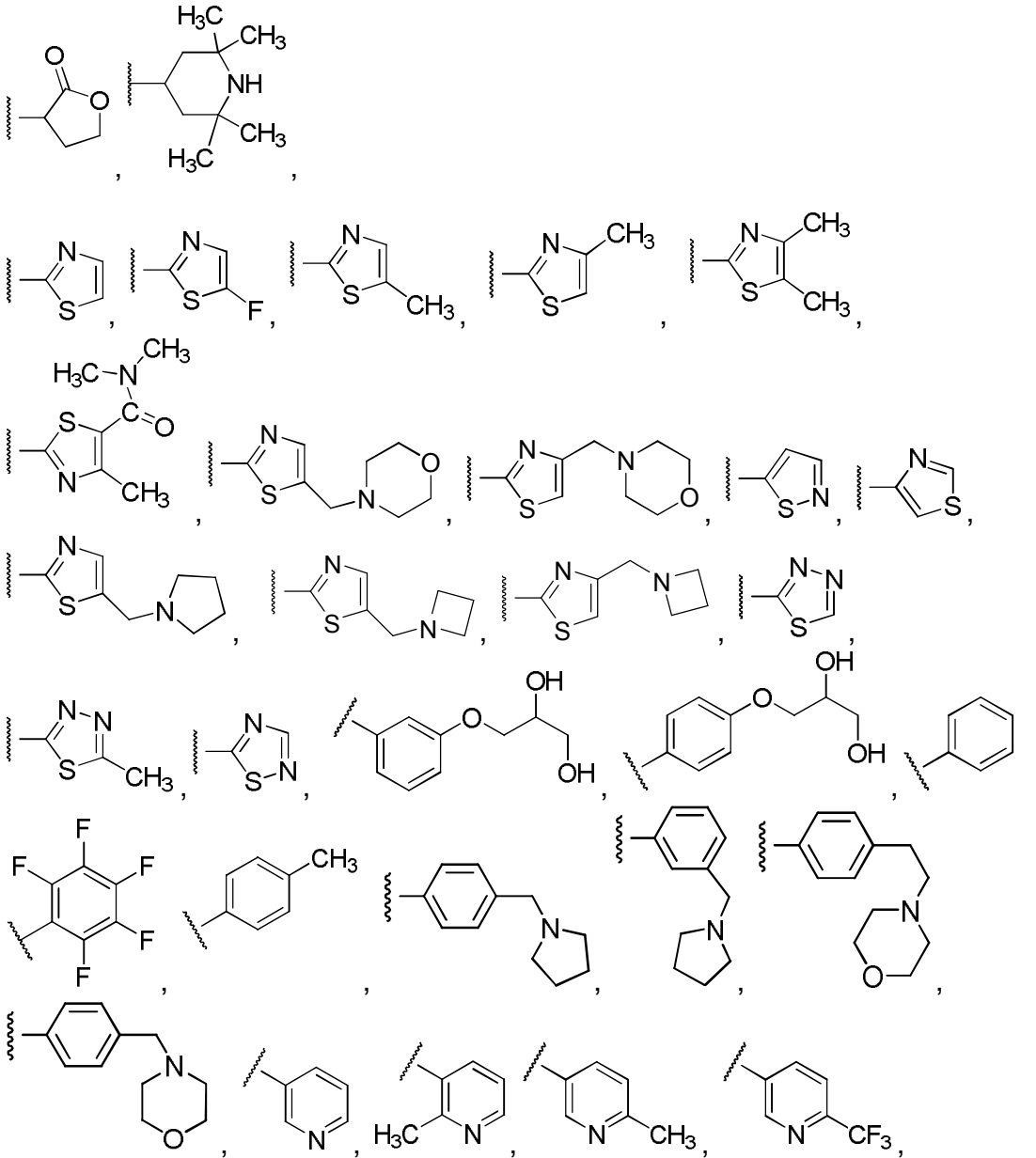


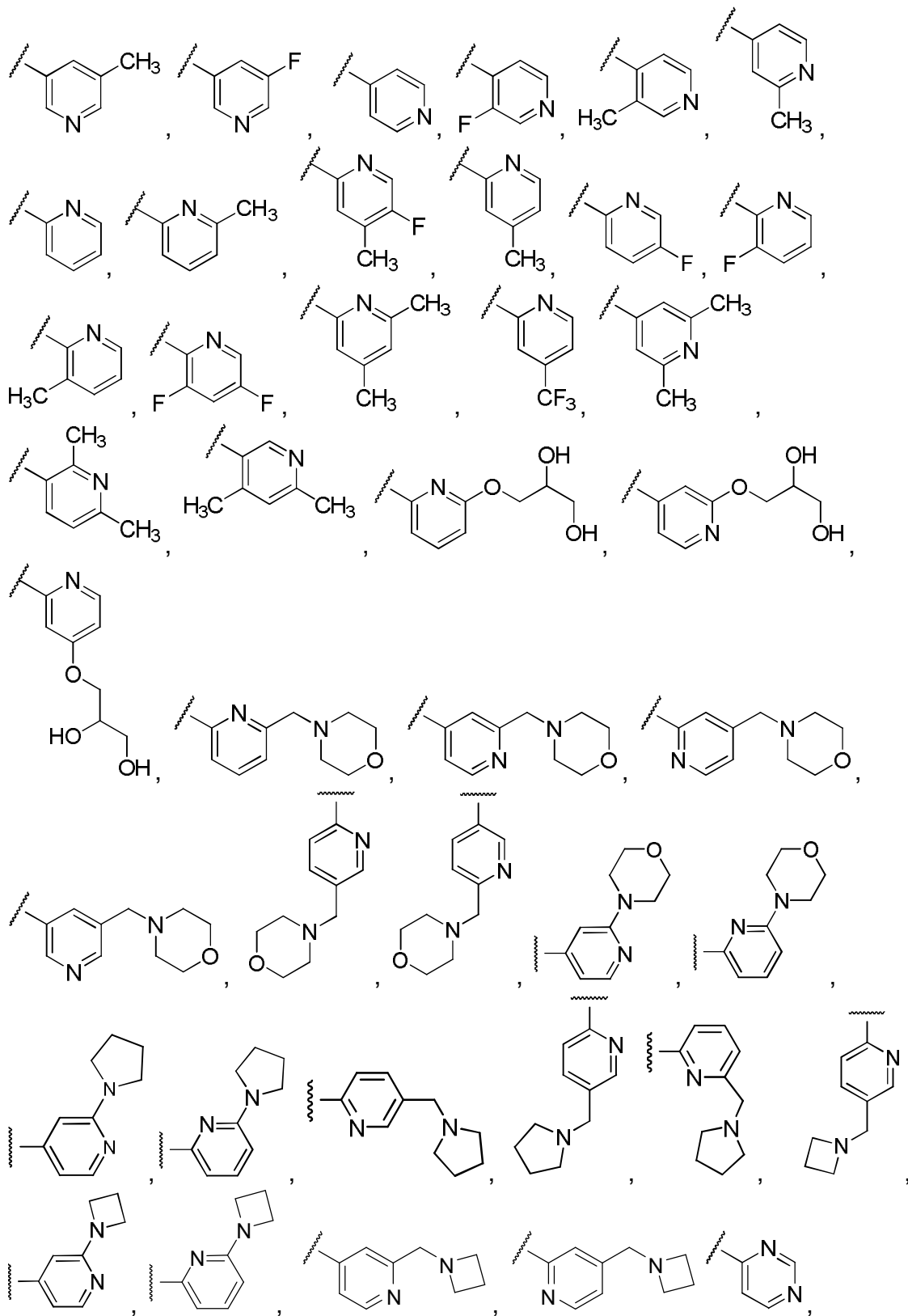
5 en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con fluoro, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), =O, y -O-R<sup>3</sup>. En ciertas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>,

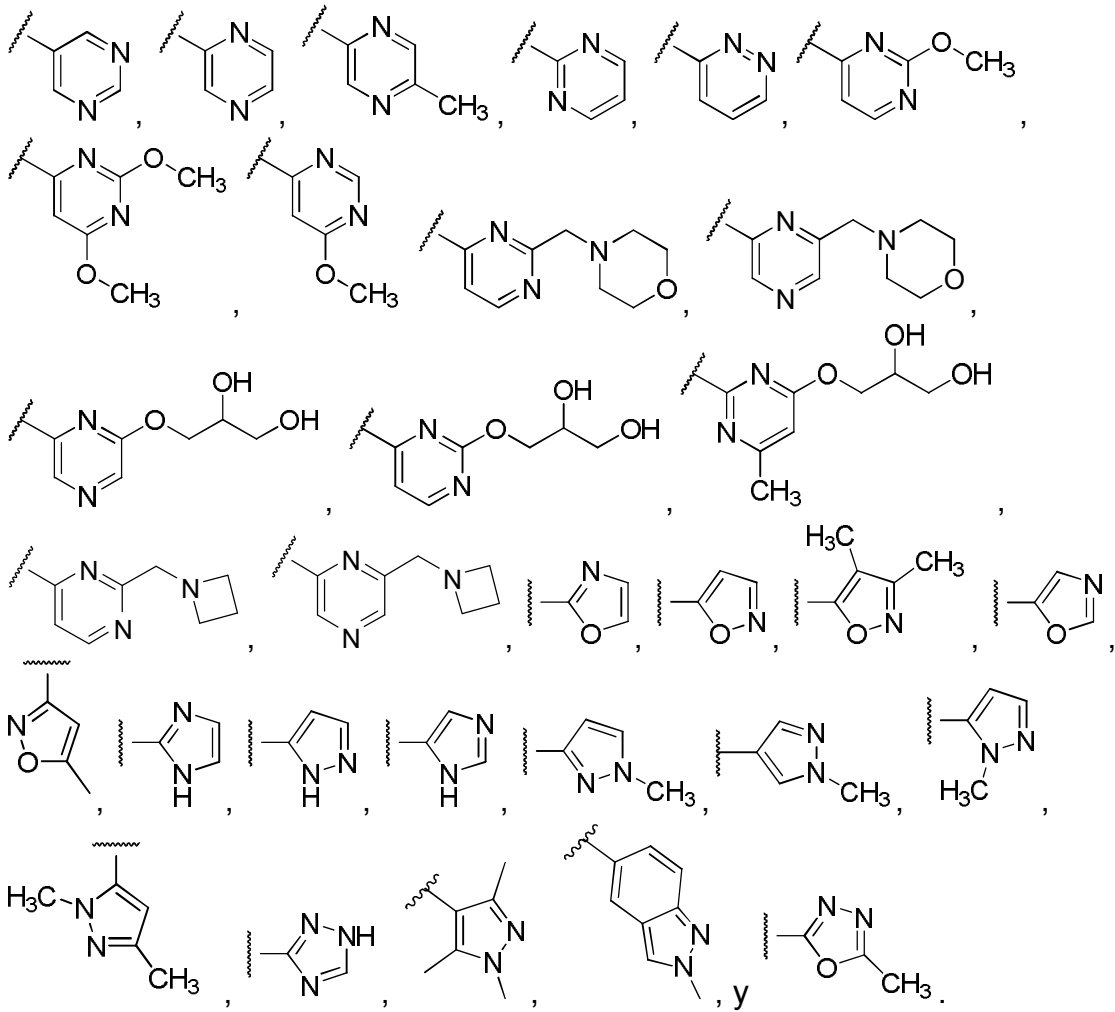




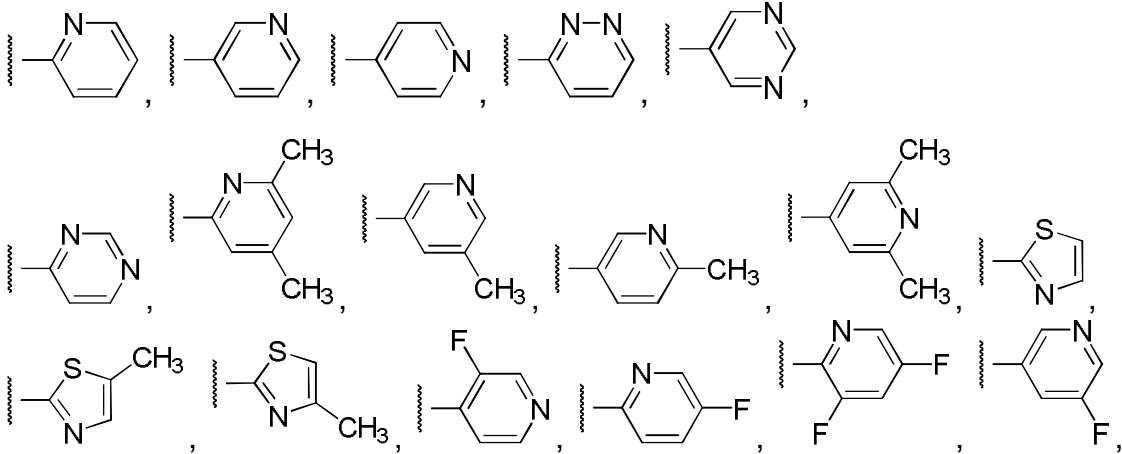
En realizaciones particulares de un compuesto de fórmula estructural (I), R<sup>1</sup> se selecciona de:



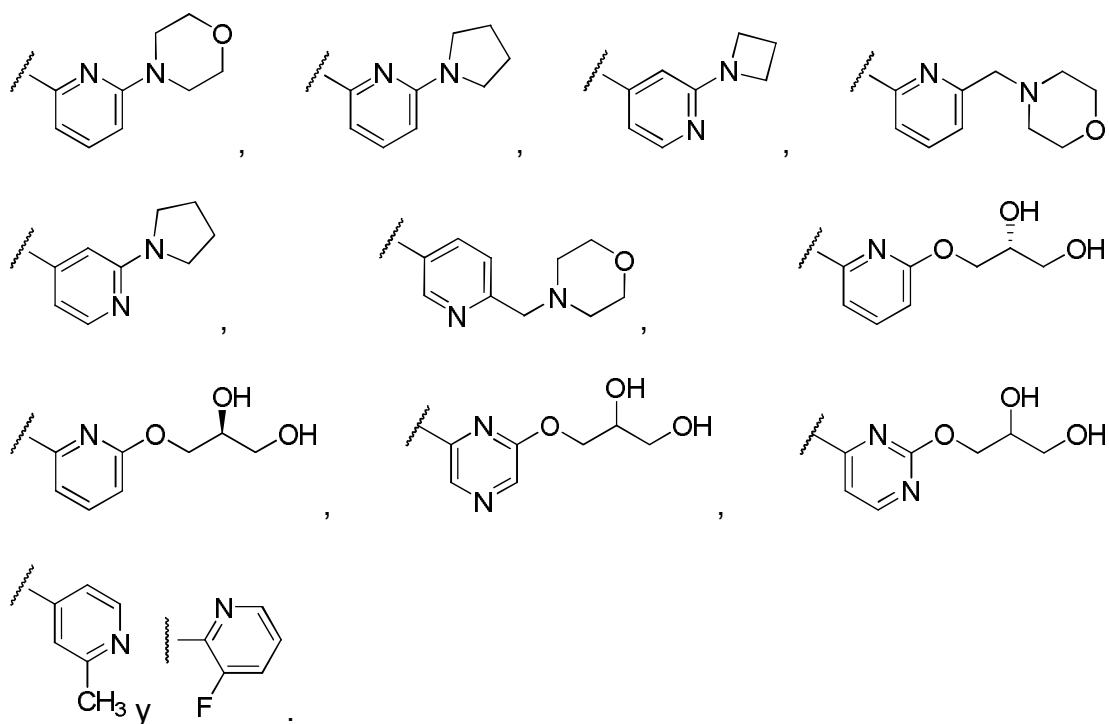




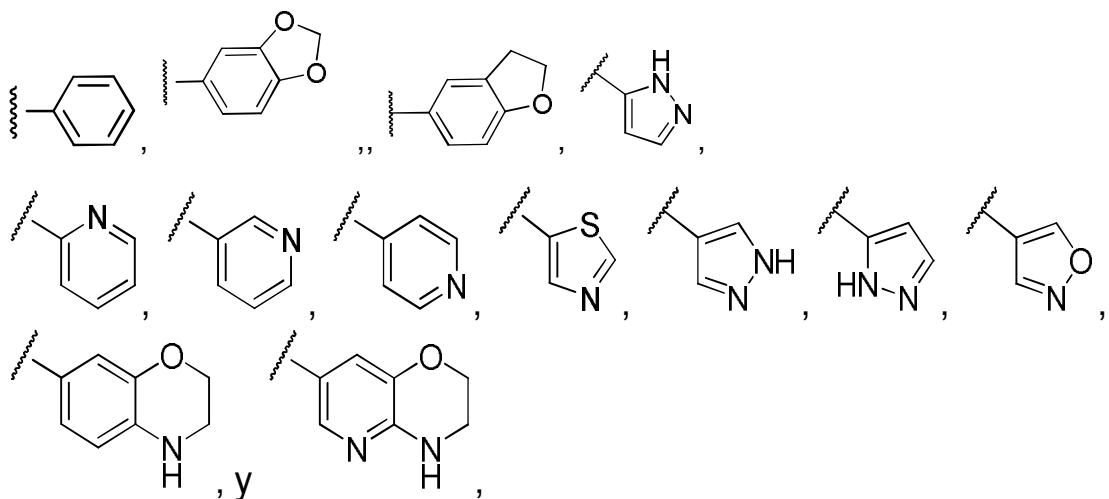
En realizaciones aún más particulares de fórmula estructural (I), R<sup>1</sup> se selecciona de



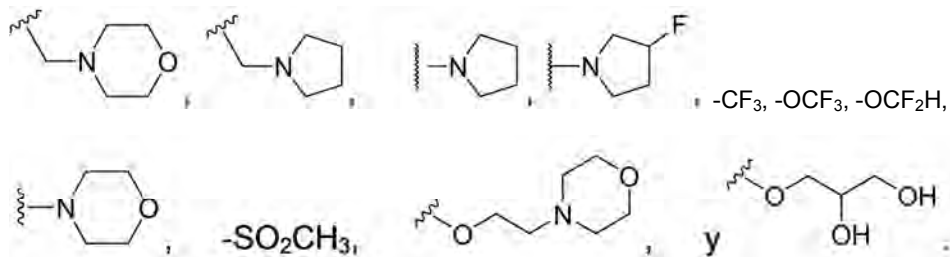




En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula estructural (I), R<sup>2</sup> se selecciona de:

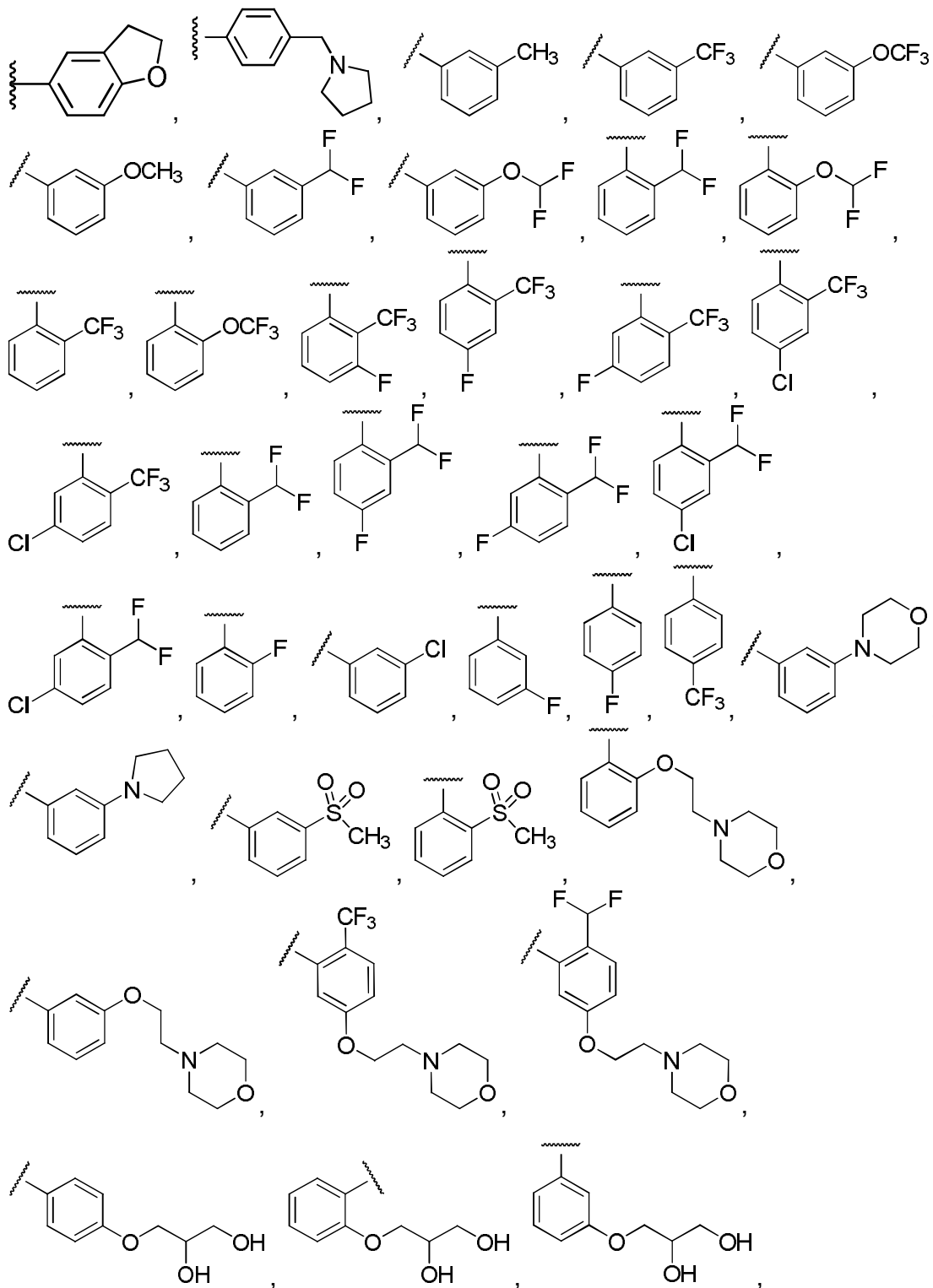


5 en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>). En ciertas tales realizaciones, R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de =O, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,



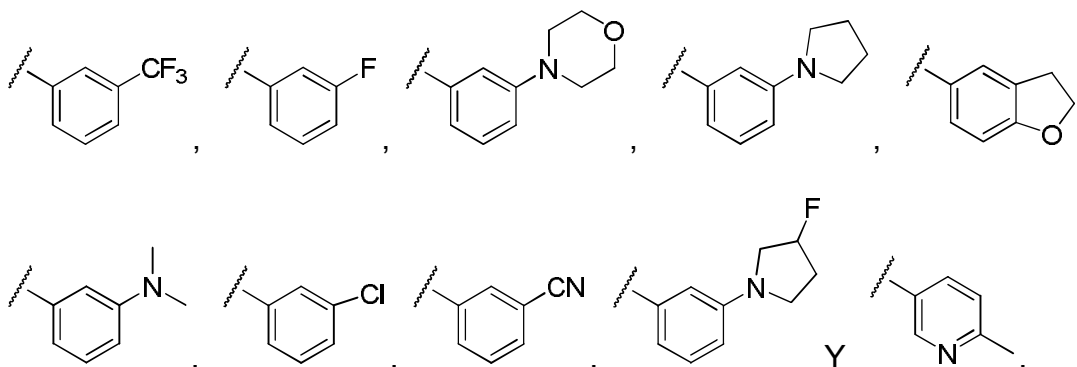
10







En realizaciones aún más particulares,  $R^2$  se selecciona de



En ciertas realizaciones  $X^2$  es  $-C(=O)-NH-\dagger$ .

- 5 En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$ ,  $X^2$ ,  $Z^1$  y  $Z^2$  se eligen para tener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de los valores particulares descritos antes. Por ejemplo,  $W$ ,  $R^6$ ,  $Z^1$  y  $Z^2$  se pueden escoger para tener una de los seis fórmulas estructurales específicas mostradas antes en combinación con  $X^2$  como  $C(=O)-NH-\dagger$  y cualquiera de las estructuras particulares mostradas para  $R^1$  y  $R^2$  antes.

Las realizaciones descritas a continuación se aplican a los compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (I)-(VI).

- 10 Los compuestos de la invención, incluyendo nuevos compuestos de la invención, también se pueden utilizar en los métodos descritos en este documento.

Los compuestos y las sales de los mismos descritos en la presente memoria también pueden estar presentes como los correspondientes hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato) y solvatos. Los disolventes adecuados para la preparación de solvatos e hidratos los pueden seleccionar generalmente un experto en la técnica.

- 15 Los compuestos y sus sales pueden estar presentes en forma cristalina o amorfa (incluyendo cocrystalina y polimorfo).

Los compuestos moduladores de sirtuina de la invención ventajosamente modulan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, particularmente la actividad de desacetilasa de la proteína sirtuina.

- 20 Por separado o además de las propiedades anteriores, ciertos compuestos moduladores de sirtuina de la invención no tienen sustancialmente una o más de las siguientes actividades: inhibición de P3I-quinasa, inhibición de aldorreductasa, inhibición de la tirosina quinasa, transactivación de tirosina quinasa EGFR, dilatación coronaria, o actividad espasmolítica, en concentraciones del compuesto que son eficaces para modular la actividad de desacetilación de una proteína sirtuina (por ejemplo, como una proteína SIRT1 y/o SIRT3).

- 25 Un grupo alquilo es un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Por lo general, un grupo alquilo cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10. Los ejemplos de grupos alquilo cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo  $C_1-C_4$  de cadena lineal o ramificada también se denomina un grupo "alquilo inferior".

- 30 Los términos "carbociclo" y "carbocíclico" como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un anillo saturado o no saturado en el que cada átomo del anillo es carbono. Carbocíclico incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una realización de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo puede estar condensado con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexano. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según permita la valencia, están incluidos en la definición de carbocíclico. Carbociclos de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo y naftilo.

Un grupo cicloalquilo es un carbociclo que está completamente saturado. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2,2,1]heptanilo y adamantilo.

- 40 Los términos "heterociclo" y "heterocíclico", como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un anillo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, átomos de N, O, y S. Los

5 heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 4-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una realización de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, piridilo, puede estar condensado con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano, o ciclohexeno. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos o heteroátomos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterocicloalquilos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas y lactamas.

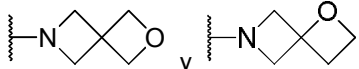
10 El término "heteroarilo" incluye estructuras de un solo anillo aromático sustituido o no sustituido, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas policíclicos de anillos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos o heteroátomos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y similares.

20 Los anillos monocíclicos incluyen arilo o heteroarilo de 5-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, y heterociclilo no aromático de 5-7 miembros. Los grupos monocíclicos de ejemplo incluyen heterociclos o carbociclos sustituidos o no sustituidos tales como tiazolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazinilo, ditianilo, dioxanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptanilo, azetidino, oxetanilo, tiiranilo, oxiranilo, aziridinilo, y tiomorfolinilo.

25 Los grupos aromáticos (arilo) incluyen grupos aromáticos carbocíclicos como fenilo, naftilo y antracilo y grupos heteroarilo tales como imidazolilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo y tetrazolilo.

30 Los grupos aromáticos también incluyen sistemas policíclico de anillos aromáticos condensados en donde un anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos heteroarilo. Los ejemplos incluyen benzotienilo, benzofurilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

El "biciclo espiránico" se refiere a un biciclo en el que exactamente un átomo es común a cada anillo del biciclo. Cada uno de los dos anillos de un biciclo espiránico se puede seleccionar de anillos de 3 a 7 miembros. Por ejemplo, un biciclo espiránico puede tener dos anillos cada uno de los cuales tiene 4 miembros, es decir, biciclo espiránico 4-

35 4. Las estructuras de ejemplo en esta categoría incluyen . En otros ejemplos, el biciclo espiránico tiene dos anillos de número diferente de miembros, por ejemplo, 4-6, 5-6, 6-7. Un biciclo espiro puede incluir uno o más heteroátomos como O, N o S, que pueden estar presentes en el biciclo espiro. Un biciclo espiránico puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes. Los sustituyentes de ejemplo incluyen =O, halógeno, y alquilo u otro de los sustituyentes listados para otros grupos descritos en la presente memoria. A menos que se indique de otro modo, un biciclo espiránico es saturado.

40 Sustituido con flúor incluye desde un sustituyente flúor hasta una perfluoro sustitución. Los ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor incluyen -CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, y -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> perfluoro sustituido, por ejemplo, incluye CF<sub>3</sub>, y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

45 Combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. Como se utiliza en la presente memoria, el término "estable" se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período suficiente de tiempo para ser útiles para los fines detallados en la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen variantes parcial y totalmente deuteradas. En ciertas realizaciones, las variantes deuteradas se pueden usar para estudios de cinética. Un experto en la técnica puede seleccionar los sitios en los que dichos átomos de deuterio están presentes.

50 También se incluyen en la presente invención sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención que poseen un grupo suficientemente ácido, suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están cargados intrínsecamente, como los que tienen un nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión apropiado (por ejemplo, un haluro tal como bromuro, cloruro o fluoruro, en particular bromuro).

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenil-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de dichas sales incluyen el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

Las sales de adición de base son las derivadas de bases inorgánicas, tales como amonio o hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen, por lo tanto, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio y similares.

Según otra realización, se describen métodos de producir los compuestos moduladores de sirtuina antes definidos. Los compuestos se pueden sintetizar utilizando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materias primas disponibles fácilmente.

Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías útiles para sintetizar los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed. (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995). En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina puede atravesar la membrana citoplasmática de una célula. Por ejemplo, un compuesto puede tener una permeabilidad celular de al menos aproximadamente 20%, 50%, 75%, 80%, 90% o 95%.

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria también pueden tener una o más de las características siguientes: el compuesto puede ser esencialmente no tóxico para una célula o sujeto; el compuesto modulador de sirtuina puede ser una molécula orgánica o una pequeña molécula de 2000 uma o menos, 1000 uma o menos; un compuesto puede tener una semivida en condiciones atmosféricas normales de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; el compuesto puede tener una semivida en solución de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; un compuesto modulador de sirtuina puede ser más estable en solución que el resveratrol en al menos un factor de aproximadamente 50%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 30 veces, 50 veces o 100 veces; un compuesto modulador de sirtuina puede promover la desacetilación del factor de reparación de ADN Ku70; un compuesto modulador de sirtuina puede promover la desacetilación de RelA/p65; un compuesto puede aumentar las tasas generales de renovación y aumentar la sensibilidad de las células a la apoptosis inducida por TNF.

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial de inhibir una desacetilasa de histonas (HDAC) de clase I, una HDAC de clase II o HDAC I y II, en concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para modular la actividad de desacetilasa de la sirtuina. Por ejemplo en realizaciones preferidas el compuesto modulador de sirtuina es un compuesto activador de sirtuina y se elige para tener un  $CE_{50}$  para activar la actividad de desacetilasa de la sirtuina que es al menos 5 veces menor que la  $CE_{50}$  para la inhibición de un HDAC I y/o HDAC II, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. Los métodos de ensayo de la actividad de HDAC I y/o de HDAC II se conocen bien en la técnica y se pueden adquirir en el comercio kits para realizar estas determinaciones. Véase por ejemplo, Bio Vision, Inc. (Mountain View, CA; internet en biovision.com) y Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; internet en tomassci.com).

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial para modular homólogos de sirtuina. En una realización, un activador de una proteína sirtuina humana puede no tener ninguna capacidad sustancial para activar una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, en particular levaduras o patógenos humanos, en concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para activar la actividad de desacetilasa de la sirtuina humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto de activación de sirtuina para tener una  $CE_{50}$  para activar una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, actividad de desacetilasa que es al menos 5 veces menor que la  $CE_{50}$  para activar una sirtuina de levadura, tales como Sir2 (como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.) e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En otra realización, un inhibidor de una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, en particular levaduras o patógenos humanos, carece de cualquier capacidad sustancial para inhibir una proteína sirtuina de seres humanos en concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para inhibir la actividad de desacetilasa de una proteína sirtuina de un eucariota inferior. Por ejemplo, se puede elegir un compuesto inhibidor de sirtuina para tener una  $CI_{50}$  para inhibir una sirtuina humana, tales como SIRT1 y/o SIRT3, actividad de desacetilasa que es al menos 5 veces menor que la  $CI_{50}$  para inhibir una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.) e incluso más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor.

En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener la capacidad de modular uno o más homólogos de proteína sirtuina, tal como, por ejemplo, una o más de SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina tiene la capacidad para modular tanto una proteína SIRT1 como una SIRT3.

5 En otras realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, una o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, en concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para modular la actividad de desacetilasa de SIRT1 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina para tener una  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de SIRT1 humana que es al menos 5 veces menor que la  $DE_{50}$  para modular una o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, e incluso más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En una realización, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT3.

15 En otras realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, una o más de SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, en concentraciones (por ejemplo, in vivo) eficaces para modular la actividad de desacetilasa de la SIRT3 humana. Por ejemplo, puede elegirse un compuesto modulador de sirtuina para tener una  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de SIRT3 humana que es al menos 5 veces menor que la  $DE_{50}$  para modular una o más de SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, e incluso más preferentemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En una realización, un modulador de SIRT3 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT1.

25 En ciertas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener una afinidad de unión por una proteína sirtuina de aproximadamente  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M,  $10^{-12}$  M o menor. Un compuesto modulador de sirtuina puede reducir (activador) o aumentar (inhibidor) la  $K_m$  aparente de una proteína sirtuina por su sustrato o  $NAD^+$  (u otro cofactor) en un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. En ciertas realizaciones, los valores de  $K_m$  se determinan usando el ensayo de espectrometría de masas que se describe en la presente memoria. Los compuestos activadores preferidos reducen la  $K_m$  de una sirtuina por su sustrato o cofactor en un grado mayor que el producido por resveratrol en una concentración similar, o reducen la  $K_m$  de una sirtuina por su sustrato o cofactor similar al producido por el resveratrol en una concentración inferior. Un compuesto modulador de sirtuina puede aumentar la  $V_{máx}$  de una proteína sirtuina en un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener un  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 menor que aproximadamente 1 nM, menor que aproximadamente 10 nM, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 1  $\mu$ M, menor que aproximadamente 10  $\mu$ M, menor que aproximadamente 100  $\mu$ M, o de aproximadamente 1-10 nM, de aproximadamente 10-100 nM, de aproximadamente 0,1-1  $\mu$ M, de aproximadamente 1-10  $\mu$ M o de aproximadamente 10-100  $\mu$ M. Un compuesto de modulación de sirtuina puede modular la actividad de desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 en un factor de al menos aproximadamente 5, 10, 20, 30, 50 o 100, medido en un ensayo celular o en un ensayo basado en células. Un compuesto activador de sirtuina puede producir al menos aproximadamente 10%, 30%, 50%, 80%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces mayor inducción de la actividad de desacetilasa de una proteína sirtuina respecto a la misma concentración de resveratrol. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener un  $DE_{50}$  para modular SIRT5 que es al menos aproximadamente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces mayor que ese para modular SIRT1 y/o SIRT3.

### 3. Usos de ejemplo

En ciertos aspectos, se describen métodos para modular el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina.

45 En ciertas realizaciones, se describen métodos para utilizar compuestos moduladores de sirtuina en donde los compuestos moduladores de sirtuina activan una proteína sirtuina, por ejemplo, aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumento de del periodo de vida de una célula, y el tratamiento y/o prevención de una gran variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de la coagulación de la sangre, inflamación, cáncer, y/o rubefacción, etc. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina, ej., un compuesto activador de sirtuina.

55 Sin desear limitarse por la teoría, se cree que los activadores de la presente invención pueden interactuar con una sirtuina en la misma ubicación dentro de la proteína sirtuina (por ejemplo, sitio activo o sitio que afecta la  $K_m$  o  $V_{máx}$  del sitio activo). Se cree que esta es la razón por la cual ciertas clases de activadores e inhibidores de sirtuina pueden tener similitud estructural sustancial.

En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria pueden tomarse solos o en combinación con otros compuestos. En una realización, se puede administrar una mezcla de dos o más



compuestos moduladores de sirtuina a un sujeto que lo necesite. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se puede administrar con uno o con más de los compuestos siguientes: resveratrol, buteína, fisetina, piceatanol, o quercetina. En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar en combinación con ácido nicotínico. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que disminuye el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar con uno o más de los siguientes compuestos: nicotinamida (NAM), suramina; NF023 (un antagonista de proteína G); NF279 (un antagonista de receptor purinérgico); Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8,tetrametilcroman-2-carboxílico); (-)-epigallocatecina (hidroxi en los sitios 3,5,7,3',4',5'); galato de (-)-epigallocatecina (hidroxi en los sitios 5,7,3',4',5' y éster de galato en 3); cloruro de cianidina (cloruro de 3,5,7,3',4'-pentahidroxi-flavilio); cloruro de delfinidina (cloruro de 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxi-flavilio); miricetina (cannabiscetina; 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxi-flavona); 3,7,3',4',5'-pentahidroxi-flavona; gosipetina (3,5,7,8,3',4'-hexahidroxi-flavona), sirtinol; y esplitomicina. En otra realización más, se pueden administrar uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de varias enfermedades, incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación de la sangre, inflamación, rubefacción, obesidad, envejecimiento, estrés, etc. En varias realizaciones, las terapias de combinación que comprenden un compuesto modulador de sirtuina pueden referirse a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con uno o más agentes terapéuticos (por ej., uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria); y (2) la coadministración de uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos, en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente terapéutico no se han formulado en las mismas composiciones (pero pueden estar presentes dentro del mismo kit o envase, como un envase blíster u otro envase multi-cámara; contenedores conectados, sellados por separado (ej., bolsas de papel de aluminio) que puedan ser separados por el usuario; o un kit en donde el/los compuestos moduladores de sirtuina y el/los agentes terapéuticos están en recipientes separados). Cuando se utilizan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina puede administrarse en la misma, intermitente, escalonada, antes que, después que, o combinaciones de los mismos, con la administración de otro agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina pueden comprender también aumentar el nivel de proteína de un sirtuina, tales como la SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humanas o sus homólogos. El aumento de los niveles de proteína puede lograrse mediante la introducción en una célula de una o más copias de un ácido nucleico que codifica una sirtuina. Por ejemplo, se puede aumentar el nivel de sirtuina en células de mamífero introduciendo en las células de mamífero un ácido nucleico que codifica la sirtuina, por ejemplo, aumentando el nivel de SIRT1 mediante la introducción de un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos establecida en el n° de acceso en GenBank NP\_036370 y/o aumentando el nivel de SIRT3 mediante la introducción de un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos establecida en el n° de acceso en GenBank AAH01042.

Un ácido nucleico que se introduce en una célula para aumentar el nivel de proteína de una sirtuina puede codificar una proteína que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% idéntica a la secuencia de una sirtuina, por ejemplo, proteína SIRT1 y/o SIRT3. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica la proteína puede ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a un ácido nucleico que codifica una SIRT1 (por ejemplo, n° de acceso en GenBank NM\_012238) y/o proteína SIRT3 (por ejemplo, n° de acceso en GenBank BC001042). El ácido nucleico también puede ser un ácido nucleico que hibrida, preferiblemente en condiciones restrictivas de hibridación, con un ácido nucleico que codifica una sirtuina de tipo natural, por ejemplo, la proteína SIRT1 y/o SIRT3. Las condiciones de hibridación restrictivas pueden incluir hibridación y un lavado en 0,2 x SSC a 65°C. Cuando se usa un ácido nucleico que codifica una proteína que es diferente de una proteína sirtuina de tipo natural, tal como una proteína que es un fragmento de una sirtuina de tipo natural, la proteína es preferiblemente biológicamente activa, por ejemplo, es capaz de desacetilación. Sólo es necesario expresar en una célula una parte de la sirtuina que es biológicamente activa. Por ejemplo, una proteína que difiere de la SIRT1 de tipo natural que tiene el n° de acceso en GenBank NP\_036370, contiene preferiblemente la estructura de núcleo de la misma. La estructura de núcleo a veces se refiere a los aminoácidos 62-293 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 237 a 932 del n° de acceso en GenBank NM\_012238, que abarca la unión al NAD así como los dominios de unión del sustrato. El dominio de núcleo de SIRT1 también puede referirse a aproximadamente los aminoácidos 261 a 447 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 834 a 1394 del n° de acceso en GenBank NM\_012238; o a aproximadamente los aminoácidos 242 a 493 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 777 a 1532 de n° de acceso en GenBank NM\_012238; o a aproximadamente aminoácidos 254 a 495 de n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por nucleótidos 813 a 1538 del n° de acceso en GenBank NM\_012238. Si una proteína conserva una función biológica, por ejemplo, capacidades de desacetilación, puede determinarse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, los métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina pueden comprender también reducir el nivel de proteína de un sirtuina, tales como SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humanas, o sus homólogos. La disminución de un nivel de proteína sirtuina puede lograrse con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un ARNip, un ácido nucleico antisentido, o una ribozima dirigida a la sirtuina pueden ser expresados en la célula. También puede utilizarse un mutante dominante negativo de

sirtuina, por ejemplo, un mutante que no es capaz de desacetilar. Por ejemplo, se puede utilizar el mutante H363Y de SIRT1, descrito, por ejemplo, en Luo et al. (2001) *Cell* 107:137. Como alternativa, se pueden utilizar agentes que inhiben la transcripción.

5 Los métodos de modulación de los niveles de proteína sirtuina también incluyen métodos de modulación de la transcripción de genes que codifican las sirtuinas, métodos para estabilizar/desestabilizar el ARNm correspondiente y otros métodos conocidos en la técnica.

#### Envejecimiento/estrés

10 En una realización, se describe un método que prolonga el periodo de vida de una célula, extendiendo la capacidad proliferativa de una célula, desacelerando el envejecimiento de una célula, promoviendo la supervivencia de una célula, demorando la senescencia celular en una célula, imitando los efectos de restricción de calorías, aumentando la resistencia de una célula al estrés, o previniendo la apoptosis de una célula, al poner en contacto la célula con un compuesto modulador de sirtuina de la invención que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. En una realización de ejemplo, los métodos comprenden poner en contacto la célula con un compuesto activador de sirtuina.

15 Los métodos descritos en la presente memoria pueden ser utilizados para aumentar la cantidad de tiempo que las células, en particular células primarias (es decir, las células obtenidas de un organismo, por ejemplo, un ser humano), puedan ser mantenidas vivas en un cultivo celular. Los citoblastos embrionarios (ES) y células pluripotentes y células diferenciadas de éstas, también pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para mantener las células, o sus descendientes, en cultivo durante periodos de tiempo más largos. Dichas células también se pueden usar para trasplantes en un sujeto, por ejemplo, después de modificación *ex vivo*.

25 En una realización, las células que se pretenden conservar durante largos periodos de tiempo pueden tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las células pueden estar en suspensión (por ejemplo, células de la sangre, suero, medio de crecimiento biológico, etc.) o en tejidos u órganos. Por ejemplo, sangre procedente de una persona a efectos de transfusión puede tratarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para preservar las células de sangre durante periodos de tiempo más largos. Además, la sangre que se va a usar para fines forenses puede también conservarse con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Otras células que pueden ser tratadas para prolongar su vida o proteger contra apoptosis incluyen células para el consumo, por ejemplo, las células de mamíferos no humanos (como carne) o células de planta (como vegetales).

30 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también se pueden aplicar durante las fases de desarrollo y de crecimiento en mamíferos, plantas, insectos o microorganismos, para, por ejemplo, alterar, retardar o acelerar el proceso de desarrollo y/o de crecimiento.

35 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar células útiles para trasplante o terapia celular, que incluyen por ejemplo, injertos de tejido sólido, trasplantes de órganos, suspensiones celulares, citoblastos, células de médula ósea, etc. Las células o tejido pueden ser un autoinjerto, un aloinjerto, un isoinjerto o un xenoinjerto. Las células o tejidos se pueden tratar con el compuesto modulador de sirtuina antes de la administración/implante, simultáneamente con la administración/implante, y/o después de la administración/implante en un sujeto. Las células o tejidos se pueden tratar antes de retirar las células del individuo donante, *ex vivo* después de retirar las células o tejido del individuo donante, o después de implantación en el receptor. Por ejemplo, el individuo donante o receptor se puede tratar sistémicamente con un compuesto modulador de sirtuina o puede tener un subconjunto de células/tejidos tratados localmente con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En ciertas realizaciones, las células o tejidos (o individuos donante/receptor) se pueden tratar adicionalmente con otro agente terapéutico útil para prolongar la supervivencia de injerto, tal como, por ejemplo, un agente inmunosupresor, una citoquina, un factor angiogénico, etc.

45 En otras realizaciones más, las células se pueden tratar con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina *in vivo*, por ejemplo, para aumentar su periodo de vida o prevenir la apoptosis. Por ejemplo, la piel se puede proteger del envejecimiento (por ejemplo, desarrollando arrugas, pérdida de elasticidad, etc.) tratando la piel o células epiteliales con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En una realización de ejemplo, la piel se pone en contacto con una composición farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Las dolencias de la piel o afecciones de la piel de ejemplo, que se pueden tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria incluyen trastornos o enfermedades asociadas con o producidas por inflamación, daño solar o envejecimiento natural. Por ejemplo, las composiciones encuentran utilidad en la prevención o tratamiento de la dermatitis de contacto (que incluyen dermatitis de contacto irritante y dermatitis de contacto alérgico), dermatitis atópica (también conocida como eczema alérgico), queratosis actínica, trastornos de queratinización (que incluyen eczema), enfermedades de epidermólisis bullosa (que incluyen pénfigo),

5 dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, eritemas (que incluyen eritema multiforme y eritema nodoso), daño causado por el sol u otras fuentes de luz, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, psoriasis, cáncer de la piel y efectos de envejecimiento natural. En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para el tratamiento de heridas y/o quemaduras para promover la curación, que incluyen, por ejemplo, quemaduras de primero, segundo y tercer grado y/o quemaduras térmicas, químicas o eléctricas. Las formulaciones se pueden administrar por vía tópica, a la piel o tejido mucosal.

10 También se pueden usar formulaciones tópicas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, como composiciones preventivas, por ejemplo quimiopreventivas. Cuando se usan en un método quimiopreventivo, la piel susceptible se trata antes de cualquier afección visible en un individuo particular.

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden suministrar localmente o sistémicamente a un sujeto. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina se suministra localmente a un tejido u órgano de un sujeto mediante inyección, formulación tópica, etc.

15 En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir una enfermedad o afección inducida o exacerbada por senescencia celular en un sujeto; los métodos para disminuir la velocidad de senescencia de un sujeto, por ejemplo, después del comienzo de la senescencia; métodos para prolongar la esperanza de vida de un sujeto; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la esperanza de vida; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la capacidad proliferativa celular; y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección que resulta de daño o muerte celular. En ciertas realizaciones, el método no actúa disminuyendo la velocidad de aparición de enfermedades que acortan la esperanza de vida de un sujeto. En ciertas realizaciones, un método no actúa reduciendo la letalidad producida por una enfermedad, tal como el cáncer.

20 En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede ser administrado a un sujeto para aumentar generalmente la vida de sus células y para proteger sus células contra estrés y/o contra apoptosis. Se cree que el tratamiento de un sujeto con un compuesto descrito aquí es similar a someter al sujeto a hormesis, es decir, tensión ligera que es benéfica para organismos y puede extender su periodo de vida.

25 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a un sujeto para prevenir el envejecimiento y consecuencias o enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, artritis, presión arterial alta, y enfermedad de Alzheimer. Otras afecciones que se pueden tratar incluyen trastornos oculares, por ejemplo, asociados con el envejecimiento del ojo, tal como cataratas, glaucoma y degeneración macular. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden administrar a sujetos para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, enfermedades crónicas, asociadas con muerte celular, con el fin de proteger a las células de la muerte celular. Las enfermedades de ejemplo incluyen las asociadas con la muerte de células neuronales, disfunción neuronal, o muerte o disfunción de células musculares, tal como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, y distrofia muscular; SIDA; hepatitis fulminante; enfermedades ligadas a la degeneración del cerebro, como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, retinitis pigmentosa y degeneración del cerebelo; mielodisplasia tal como anemia aplásica; enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; enfermedades hepáticas tales como hepatitis alcohólica, hepatitis B y hepatitis C; enfermedades de las articulaciones tales como osteoartritis; aterosclerosis; alopecia; daño a la piel debido a luz UV; liquen plano; atrofia de la piel; catarata; y rechazo de injertos. La muerte celular también puede ser causada por cirugía, terapia de fármaco, exposición química o exposición a radiación.

35 40 45 Los compuestos de modulación que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden administrar a un sujeto que padece de una enfermedad aguda, por ejemplo, daño a un órgano o tejido, por ejemplo, un sujeto que padece accidente cerebrovascular o infarto de miocardio o un sujeto que padece una lesión de la médula espinal. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para reparar un hígado de alcohólico.

50 Enfermedad cardiovascular

En otra realización, se describe un método para tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascular mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina.

55 Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar o prevenir utilizando los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen cardiomiopatía o miocarditis; tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica, y cardiomiopatía hipertensa. Son también trastornos tratables o prevenibles usando compuestos y métodos descritos en la presente memoria los trastornos ateromatosis de vasos sanguíneos

principales (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, arterias coronarias, arterias carótidas, arterias cerebrovasculares, arterias renales arterias ilíacas, arterias femorales, y arterias popliteales. Otras enfermedades vasculares que se pueden tratar o prevenir incluyen las relacionadas con agregación de plaquetas, arteriolas retinianas, arteriolas glomerulares, vasa vasorum, arteriolas cardíacas, y lechos capilares asociados con el ojo, el riñón, el corazón, y los sistemas nervioso central y periférico. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para incrementar los niveles de HDL en plasma de un individuo.

Otros trastornos más que se pueden tratar con compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina incluyen la restenosis, por ejemplo, después de intervención coronaria, y trastornos relacionados con un nivel anormal de colesterol de alta densidad y baja densidad.

En una realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una combinación terapéutica con otro agente cardiovascular. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una combinación terapéutica con un agente antiarritmia. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una combinación terapéutica con otro agente cardiovascular.

#### Muerte celular/cáncer

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a sujetos que han recibido recientemente o es probable que reciban una dosis de radiación o toxina. En una realización, la dosis de radiación o toxina se recibe como parte de un procedimiento médico o relacionado con trabajo, por ejemplo, administrada como una medida profiláctica. En otra realización, la radiación o exposición a toxina se recibe de forma no intencionada. En dicho caso, el compuesto se administra preferiblemente tan pronto como sea posible después de la exposición para inhibir la apoptosis y el desarrollo consecutivo del síndrome de radiación aguda.

Los compuestos moduladores de sirtuina también se pueden usar para tratar y/o prevenir el cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar y/o prevenir el cáncer. La restricción de calorías se ha relacionado con una reducción en la incidencia de trastornos relacionados con la edad que incluyen el cáncer. En consecuencia, un incremento en el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina puede ser útil para tratar y/o prevenir la incidencia de trastornos relacionados con la edad, tales como, por ejemplo, cáncer. Los cánceres de ejemplo que se pueden tratar usando un compuesto modulador de sirtuina los del cerebro y riñón; cánceres dependientes de hormonas que incluyen cánceres de mama, próstata, testicular y ovárico; linfomas y leucemias. En los cánceres asociados con tumores sólidos, se puede administrar un compuesto modulador directamente en el tumor. El cáncer de células sanguíneas, por ejemplo leucemia, se puede tratar al administrar un compuesto modulador en la corriente sanguínea o en la médula ósea. También se pueden tratar el crecimiento celular benigno, por ejemplo, verrugas. Otras enfermedades que se pueden tratar incluyen enfermedades autoinmunes, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, y artritis, en las que se deben retirar las células autoinmunes. También se pueden tratar infecciones virales tal como herpes, VIH, adenovirus, y trastornos malignos y benignos asociados con HTLV-1 mediante la administración de compuesto modulador de sirtuina. De manera alternativa, se pueden obtener células de un sujeto, tratar ex vivo para retirar ciertas células no deseables, por ejemplo células de cáncer, y administrar nuevamente al mismo o diferente sujeto.

Se pueden coadministrar agentes quimioterapéuticos con compuestos modulares descritos en la presente memoria que tienen actividad anticancerígena, por ejemplo, compuestos que inducen apoptosis, compuestos que reducen el periodo de vida o compuestos que vuelven a las células sensibles al estrés. Los agentes quimioterapéuticos se pueden usar solos con un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente induciendo la muerte celular o reduciendo el periodo de vida o aumentando la sensibilidad al estrés y/o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Además de los agentes quimioterapéuticos convencionales, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria también se pueden usar con ARN antisentido, ARNi u otros polinucleótidos para inhibir la expresión de los componentes celulares que contribuyen a la proliferación celular no deseada.

Las terapias de combinación que comprenden compuestos moduladores de sirtuina y un agente quimioterapéutico convencional pueden ser ventajosas frente a terapias de combinación conocidas en la técnica porque la combinación permite al agente quimioterapéutico convencional ejercer un efecto mayor con dosis más baja. En una realización preferida, la dosis efectiva ( $DE_{50}$ ) para un agente quimioterapéutico, o combinación de agentes quimioterapéuticos convencionales, cuando se usan en combinación con un compuesto modulador de sirtuina es al menos 2 veces menor que la  $DE_{50}$  para el agente quimioterapéutico solo, e incluso más preferiblemente 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces menor. Inversamente, el índice terapéutico (IT) para dicho agente quimioterapéutico o combinación de dicho agente quimioterapéutico cuando se usa en combinación con un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente memoria pueden ser al menos 2 veces mayor que el TI para el régimen quimioterapéutico convencional solo, e incluso más preferiblemente 5 veces, 10 veces o aún 25 veces mayor.

## Enfermedades/trastornos neuronales

En ciertos aspectos, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas, y lesión traumática o mecánica del sistema nervioso central (SNC), médula espinal o sistema nervioso periférico (SNP). La enfermedad neurodegenerativa típicamente implica reducciones en la masa y volumen del cerebro humano, que puede deberse a la atrofia y/o muerte celular cerebral, que son más profundas que las de una persona sana que son atribuibles al envejecimiento. Las enfermedades neurodegenerativas pueden evolucionar gradualmente, después de un largo periodo de función cerebral normal, debido a la degeneración progresiva (por ejemplo, disfunción y muerte de células nerviosas) de regiones cerebrales específicas. Alternativamente, las enfermedades neurodegenerativas pueden tener un comienzo rápido, como las asociadas con traumatismos o toxinas. El comienzo real de la degeneración cerebral puede preceder a la expresión clínica en muchos años. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, corea acantocitosis, esclerosis lateral primaria, enfermedades oculares (neuritis ocular), neuropatías inducidas por quimioterapia (por ejemplo, de vincristina, paclitaxel, bortezomib), neuropatías inducidas por diabetes y ataxia de Friedreich. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar estos trastornos y otros como se describe posteriormente.

La EA es un trastorno de SNC que da lugar a la pérdida de memoria, comportamiento inusual, cambios de personalidad, y una disminución de las capacidades de pensamiento. Estas pérdidas están relacionadas con la muerte de tipos específicos de células del cerebro y la rotura de conexiones y su red de soporte (por ejemplo, células gliales) entre ellas. Los síntomas tempranos incluyen pérdida de memoria reciente, juicio incorrecto, y cambios de personalidad. La EP es un trastorno del SNC que da lugar a movimientos corporales no controlados, rigidez, temblor y disquinesia, y se asocia con la muerte de células cerebrales en un área del cerebro que produce dopamina. La ELA (la enfermedad de neuronas motoras) es un trastorno del SNC que ataca a las neuronas motrices, componentes del SNC que conectan el cerebro a los músculos esqueléticos.

La EH es otra enfermedad neurodegenerativa que causa movimientos no controlados, pérdida de facultades intelectuales y alteración emocional. La enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff son las enfermedades de almacenamiento de glucolípidos donde el gangliósido GM2 y sustratos glucolípidos relacionados para la  $\beta$ -hexosaminidasa se acumulan en el sistema nervioso y accionan la neurodegeneración aguda.

Es bien conocido que la apoptosis tiene una función en la patogénesis del SIDA en el sistema inmunitario. Sin embargo, el VIH-1 también induce enfermedad neurológica, que se puede tratar con compuestos moduladores de sirtuina de la invención.

La pérdida neuronal también es un aspecto notable de enfermedades priónicas, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el ser humano, BSE en ganado (enfermedad de las vacas locas), tembladera en ovejas y cabras, y encefalopatía espongiiforme felina (FSE) en gatos. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a estas enfermedades previas.

En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que implica axonopatía. La axonopatía distal es un tipo de neuropatía periférica que resulta de algún trastorno metabólico o tóxico de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Es la respuesta más común de nervios a las alteraciones metabólicas o tóxicas, y como tal puede ser causada por enfermedades metabólicas tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. Aquellos con axonopatías distales normalmente presentan alteraciones sensitivomotoras de distribución en guante simétricas. Los reflejos tendinosos profundos y funciones del sistema nervioso autónomo (SNA) también se pierden o disminuyen en áreas afectadas.

Las neuropatías diabéticas son trastornos neuropáticos que están asociadas con la diabetes mellitus. Las afecciones relativamente comunes que se pueden asociar con la neuropatía diabética incluyen parálisis del tercer nervio; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; amiotrofia diabética; una polineuropatía dolorosa; neuropatía autonómica; y neuropatía toracoabdominal.

La neuropatía periférica es el término médico para daño a nervios del sistema nervioso periférico, que puede ser causada ya sea por enfermedades del nervio o de efectos secundarios de afecciones sistémicas. Las causas principales de neuropatía periférica incluyen ataques, deficiencias nutricionales, y VIH, aunque la diabetes es la causa más probable.

En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir la esclerosis múltiple (EM), que incluye EM por recaída y EM monosintomática, y otras afecciones desmielinizantes, tales como, por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), o síntomas asociados con esta.

En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar traumatismo de los nervios, que incluyen, traumatismo debido a enfermedad, lesión (que incluye intervención quirúrgica), o traumatismo ambiental (por ejemplo, neurotoxinas, alcoholismo, etc.).

5 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también pueden ser útiles para prevenir, tratar y aliviar síntomas de varios trastornos SNP. La expresión "neuropatía periférica" incluye una amplia variedad de trastornos en los que se han dañado los nervios externos del cerebro y médula espinal – nervios periféricos –. La neuropatía periférica también se puede referir a una neuritis periférica, o si están implicados muchos nervios, se pueden usar los términos polineuropatía o polineuritis.

10 Las enfermedades de SNP tratables con compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina incluyen: diabetes, lepra, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías del plexo braquial (enfermedades de las raíces cervicales y primera torácica, troncos nerviosos, cuerdas, y componentes del sistema nervioso periférico del plexo braquial).

15 En otra realización, un compuesto de activación de sirtuina se puede usar para tratar o prevenir una enfermedad de la poliglutamina. Las enfermedades de la poliglutamina de ejemplo incluyen atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), enfermedad de Huntington (EH), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (síndrome de Haw River), ataxia espinocerebelosa tipo 1, ataxia espinocerebelosa tipo 2, ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa tipo 6, ataxia espinocerebelosa tipo 7, y ataxia espinocerebelosa tipo 17.

20 En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar una célula del sistema nervioso central para prevenir daño en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo a la célula. Típicamente, la gravedad del daño que se puede prevenir dependerá en gran parte del grado de reducción del flujo sanguíneo a la célula y la duración de la reducción. En una realización, se puede prevenir la muerte celular apoptótica o necrótica. Todavía en una realización adicional, se puede prevenir el daño mediado por isquemia, tal como edema citotóxico o anoxemia de tejido de sistema nervioso central. En cada realización la célula del sistema nervioso central puede ser una célula espinal o una célula cerebral.

25 Otro aspecto abarca la administración de un compuesto activador de sirtuina a un sujeto para tratar una afección isquémica del sistema nervioso central. Se puede tratar una serie de afecciones isquémicas del sistema nervioso central mediante compuestos activadores de sirtuina descritos en la presente memoria. En una realización, la afección isquémica es un accidente cerebrovascular que da lugar a cualquier tipo de daño del sistema nervioso central isquémico, tal como muerte celular apoptótica o necrótica, edema citotóxico o anoxia del tejido del sistema nervioso central. El accidente cerebrovascular puede impactar cualquier área del cerebro o ser causado por cualquier etiología que se sabe normalmente que da lugar a un accidente cerebrovascular. En una alternativa de esta realización, la el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular del tronco encefálico. En otra alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular del cerebelo. En otra realización más, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular embólico. En otra alternativa más, el accidente cerebrovascular puede ser un accidente cerebrovascular hemorrágico. En una realización adicional, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular trombótico.

30 En otro aspecto más, un compuesto de activación de sirtuina se puede administrar para reducir el tamaño del infarto del núcleo isquémico después de una afección isquémica del sistema nervioso central. Además, un compuesto activador de sirtuina también se puede administrar de forma beneficiosa para reducir el tamaño de la penumbra isquémica o zona transicional después de una afección isquémica del sistema nervioso central.

35 En una realización, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. De esta manera, un régimen de combinación de fármacos puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes antineurodegenerativos.

#### Trastornos de la coagulación sanguínea

40 En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir trastornos de la coagulación sanguínea (o trastornos hemostáticos). Como se usa de forma intercambiable en la presente memoria, los términos "hemostasia", "coagulación de la sangre," y "coagulación sanguínea" se refieren al control del sangrado, incluyendo las propiedades fisiológicas de la vasoconstricción y la coagulación. La coagulación sanguínea ayuda a mantener la integridad de la circulación del mamífero después de lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Además, la formación de coágulos sanguíneos no solamente limita el sangrado en caso de una lesión (hemostasia), sino puede conducir a un daño de órgano grave y muerte en el contexto de enfermedades ateroscleróticas, por oclusión de una

45 50 55

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos para la anticoagulación y tratamientos antitrombóticos dirigidos a la inhibición de la formación de coágulos sanguíneos con el fin de prevenir o tratar

trastornos de coagulación sanguínea, tales como infarto del miocardio, apoplejía, pérdida de un miembro por enfermedad arterial periférica o embolia pulmonar.

5 Como se usa de forma intercambiable en la presente memoria, “que modula o modulación de la hemostasia” y “que regula o regulación de la hemostasia” incluye la inducción (por ejemplo, estimulación o incremento) de la hemostasia, así como la inhibición (por ejemplo, reducción o disminución) de la hemostasia.

10 En un aspecto, la invención proporciona un método para reducir o inhibir la hemostasia en un sujeto administrando un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos trombóticos. Como se usa en la presente memoria, la expresión “trastorno trombótico” incluye cualquier trastorno o afección caracterizada por coagulación o actividad hemostática excesiva o no deseada, o un estado hipercoagulable. Los trastornos trombóticos incluyen enfermedades o trastornos que implican adhesión de plaquetas y formación de trombos, y pueden manifestarse como una mayor propensión a formar trombosis, por ejemplo, un número mayor de trombosis, trombosis en una edad temprana, una tendencia familiar hacia trombosis, y trombosis en sitios inusuales.

15 En otra realización, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos de la coagulación sanguínea o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. De esta manera, un régimen de combinación de fármacos puede incluir uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de proteína sirtuina y uno o más agentes anticoagulación o antitrombosis.

20 Control de peso

25 En otro aspecto, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir la ganancia de peso u obesidad en un sujeto. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden usar, por ejemplo, para tratar o prevenir la obesidad hereditaria, obesidad dietética, obesidad relacionada con las hormonas, obesidad relacionada con la administración de medicamentos, para reducir el peso de un sujeto, o para reducir o prevenir el aumento de peso en un sujeto. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que es obeso, que probablemente llegue a ser obeso, con sobrepeso, o que probablemente llegue al sobrepeso. Los sujetos que es probable que se conviertan en obesos o tengan sobrepeso se pueden identificar, por ejemplo, basándose en la historia familiar, genética, dieta, nivel de actividad, toma de medicinas, o en varias combinaciones de los mismos.

30 En otras realizaciones más, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a sujetos que padecen una variedad de otras enfermedades y afecciones que se pueden tratar o prevenir promoviendo la pérdida de peso en el sujeto. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, presión sanguínea alta, hipertensión, colesterol sanguíneo alto, dislipidemia, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, cálculos biliares, colecistitis y coledocistitis, gota, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva y problemas respiratorios, algunos tipos de cáncer (tales como endometrial, mama, próstata y colon), complicaciones de embarazo, mala salud reproductiva de mujeres (tal como irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular), problemas de control de vejiga (tal como incontinencia por estrés); nefrolitiasis de ácido úrico; trastornos psicológicos (tales como depresión, trastornos alimenticios, imagen corporal distorsionada, y baja autoestima). Finalmente, los pacientes con SIDA pueden desarrollar lipodistrofia o resistencia a la insulina en respuesta a terapias de combinación para el SIDA.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para inhibir la adipogénesis o diferenciación de células grasas, ya sea in vitro o in vivo. Dichos métodos se pueden usar para tratar o prevenir la obesidad.

45 En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad, produciendo así pérdida de peso o evitan la ganancia de peso. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que tiene sobrepeso, es obeso o un sujeto que probablemente llegue a tener sobrepeso o a ser obeso. El método puede comprender la administración diaria o, en días alternos, o una vez a la semana, una dosis, por ejemplo, en forma de una píldora, a un sujeto. La dosis puede ser una “dosis reductora de apetito”.

En una realización de ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como una terapia de combinación para tratar o prevenir la ganancia de peso u obesidad. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar en combinación con uno o más agentes anti-obesidad.

55 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar para reducir el aumento de peso inducido por fármacos. Por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como una terapia de combinación con medicamentos que pueden estimular el apetito o causar aumento de peso, en particular,

ganancia de peso debido a factores diferentes de la retención de agua.

#### Trastornos metabólicos/diabetes

5 En otro aspecto, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno metabólico, tal como resistencia a la insulina, un estado pre-diabético, diabetes tipo II, y/o sus complicaciones. La administración de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina puede aumentar la sensibilidad a la insulina y/o disminuir los niveles de insulina en un sujeto. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que tiene resistencia a la insulina u otro síntoma precursor de diabetes tipo II, que tiene diabetes tipo II, o que es probable que desarrolle cualquiera de estas afecciones. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que tiene resistencia a la

10 insulina que tiene, por ejemplo, altos niveles circulantes de insulina y/o afecciones asociadas, como hiperlipidemia, dislipogénesis, hipercolesterolemia, tolerancia alterada a la glucosa, nivel alto de azúcar glucosa en sangre, otras manifestaciones de síndrome X, hipertensión, aterosclerosis y lipodistrofia.

15 En una realización de ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como una terapia de combinación para tratar o prevenir un trastorno metabólico. Por ejemplo, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

#### Enfermedades inflamatorias

20 En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con inflamación. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar antes del comienzo de, en, o después de la iniciación de inflamación. Cuando se usan profilácticamente, los compuestos son proporcionados preferiblemente antes de cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas o síntomas inflamatorios.

25 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, incluyendo el asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria agudo, y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva y crónica (EPOC). Los compuestos se pueden usar para tratar infección de hepatitis crónica, que incluye hepatitis B y hepatitis C.

30 Adicionalmente, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar enfermedades autoinmunitarias, y/o la inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, como la artritis, incluyendo la artritis reumatoide, artritis psoriásica, y espondilitis anquilosante, así como enfermedades autoinmunitarias de órganos-tejidos (por ejemplo, el síndrome de Raynaud), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, mucositis oral, escleroderma, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque endotóxico, septicemia, psoriasis, eczema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocido como síndrome

35 poliglandular autoinmune), y enfermedad de Grave.

En ciertas realizaciones, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de proteína sirtuina se pueden tomar solos o en combinación con otros compuestos útiles para tratar o prevenir inflamación.

#### 40 Rubefacción

En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir la incidencia o severidad de la rubefacción y/o sofocos que son síntomas de un trastorno. Por ejemplo el método en cuestión incluye el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina, solos o en combinación con otros agentes, para reducir la incidencia

45 o gravedad de la rubefacción y/o sofocos en pacientes con cáncer. En otras realizaciones, el método proporciona el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina para reducir la incidencia o la gravedad de la rubefacción y/o sofocos en la mujer menopáusica y post-menopáusica.

50 En otro aspecto, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar como una terapia para reducir la incidencia o gravedad de la rubefacción y/o sofocos que son efectos secundarios de otra terapia de fármacos, por ejemplo, rubefacción inducida por fármaco. En ciertas realizaciones, un método para tratar y/o prevenir la rubefacción inducida por fármaco comprende administrar a un paciente que lo necesite una formulación que comprende al menos un compuesto que induce rubefacción y al menos un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En otras realizaciones, un método para tratar la rubefacción inducida por fármaco comprende administrar de manera separada uno o más compuestos

55 que inducen rubefacción y uno o más compuestos moduladores de sirtuina, por ejemplo, en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente que induce rubefacción no se han formulado en las mismas composiciones. Cuando se usan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina se puede administrar (1) en la misma



administración del agente de inducción de rubefacción, (2) de manera intermitente con el agente de inducción de rubefacción, (3) escalonado en relación con la administración del agente de inducción de rubefacción, (4) antes de la administración del agente de inducción de rubefacción, (5) consecutivo a la administración del agente de inducción de rubefacción, y (6) varias de sus combinaciones. Los agentes de inducción de rubefacción de ejemplo incluyen, por ejemplo, niacina, raloxifeno, antidepresivos, antisicóticos, agentes quimioterapéuticos, bloqueadores de canal de calcio y antibióticos.

En una realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de un vasodilatador o un agente hipolipemiante (que incluyen agentes anticolesterémicos y agentes lipotrópicos). En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para reducir la rubefacción asociada con la administración de niacina.

En otra realización, se describe un método para tratar y/o prevenir la hiperlipidemia con efectos secundarios de rubefacción reducidos. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para reducir efectos secundarios de rubefacción del raloxifeno. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de rubefacción de agentes antidepresivos o antipsicóticos. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel de y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar junto (administrado por separado o juntos) con un inhibidor de recaptación de serotonina, o un antagonista del receptor 5HT<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar como parte de un tratamiento con un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI) para reducir la rubefacción. En otra realización representativa más, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de agentes quimioterapéuticos, tales como ciclofosfamida y tamoxifeno.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de bloqueadores de canales de calcio, tales como amlodipina.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir los efectos secundarios de rubefacción de antibióticos. Por ejemplo, compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar en combinación con levofloxacina.

#### Trastornos oculares

Se describe un método para inhibir, reducir o tratar de otra manera el deterioro de la visión administrando a un paciente una dosis terapéutica de modulador de sirtuina seleccionado de un compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o derivados metabólicos.

En ciertos aspectos, el deterioro de la visión es causado por daño al nervio óptico o al sistema nervioso central. En realizaciones particulares, el daño al nervio óptico es causado por presión intraocular alta, tal como la creada por el glaucoma. En otras realizaciones particulares, el daño del nervio óptico es causado por hinchazón del nervio, que está asociado con frecuencia con una infección o una respuesta inmunitaria (por ejemplo, autoinmunitaria) tal como en la neuritis óptica.

En ciertos aspectos de la invención, el deterioro de la visión es causado por daño en la retina. En realizaciones particulares, el daño en la retina es causado por alteraciones en el flujo sanguíneo al ojo (por ejemplo, arteriosclerosis, vasculitis). En realizaciones particulares, el daño en la retina es causado por alteración de la mácula (por ejemplo, degeneración macular exudativa o no exudativa).

Las enfermedades retinianas de ejemplo incluyen degeneración macular exudativa asociada a la edad, degeneración macular no exudativa asociada a la edad, prótesis electrónica retiniana y degeneración macular asociada a la edad por trasplante de RPE, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, necrosis retiniana aguda, enfermedad de Best, oclusión de rama arterial de la retina ramificada, oclusión de rama venosa de la retina, retinopatías autoinmunes relacionadas y asociadas con cáncer, oclusión de arteria central de la retina, oclusión de vena central de la retina, coriorretinopatía serosa central, enfermedad de Eales, membrana epimacular, degeneración reticular, macroaneurisma, edema macular diabético, edema macular de Irving-Gass, agujero macular, membranas neovasculares subretinianas, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, edema macular cistoide no pseudofáquico, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, desprendimiento de retina exudativo, desprendimiento de retina postoperatorio, desprendimiento de retina proliferativo, desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina traccional, retinitis pigmentaria, retinitis por CMV, retinoblastoma, retinopatía de prematuridad, retinopatía de Birdshot, retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía hemoglobinopatías, retinopatía de Purtscher, retinopatía de Valsalva, retinosquiasis juvenil, retinosquiasis senil, síndrome de Terson y síndromes de puntos blancos.

5 Otras enfermedades de ejemplo incluyen infecciones bacterianas oculares (por ejemplo, conjuntivitis, queratitis, tuberculosis, sífilis, gonorrea), infecciones víricas (por ejemplo, virus del herpes simple ocular, virus de la varicela zóster, retinitis por citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)), así como necrosis retiniana externa progresiva secundaria al VIH u otras enfermedades oculares asociadas con VIH y asociadas con otras inmunodeficiencias. Además, las enfermedades oculares incluyen infecciones fúngicas (por ejemplo, coroiditis por *Cándida*, histoplasmosis), protozoosis (por ejemplo, toxoplasmosis) y otras tales como toxocariasis ocular y sarcoidosis.

10 Se describe un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a tratamiento con un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, un fármaco neurotóxico, un fármaco que aumenta la presión intraocular tal como un esteroide), administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

15 Se describe otro un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a cirugía, que incluye cirugías oculares u otras realizadas en la posición boca abajo tal como cirugía de médula espinal, mediante la administración al sujeto que necesita dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria. Las cirugías oculares incluyen cataratas, iridotomía y reemplazo de lentes.

20 Otro aspecto es el tratamiento, que incluye inhibición y tratamiento profiláctico, de enfermedades oculares relacionadas con la edad que incluyen cataratas, ojo seco, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), daño de la retina y similares, mediante la administración al sujeto en necesidad de dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

Otro aspecto es la prevención o tratamiento de daño al ojo causado por estrés, insulto químico o radiación, mediante la administración al sujeto que necesite dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria. La radiación o daño electromagnético al ojo puede incluir el causado por CRT o exposición a luz solar o UV.

25 En una realización, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos oculares o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. De esta manera, una combinación de régimen de fármaco puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno ocular.

30 En una realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para reducir la presión intraocular. En otra realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir el glaucoma. En otra realización más, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la neuritis óptica. En una realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la retinopatía por CMV. En otra realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la esclerosis múltiple.

35 Enfermedades y trastornos asociados con mitocondria

40 En ciertas realizaciones, la se describen métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial. Los métodos implican administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activador de sirtuina. La mayor actividad mitocondrial se refiere a aumentar la actividad de la mitocondria mientras se mantiene el número total de mitocondrias (por ejemplo, masa mitocondrial), aumentar el número de mitocondrias aumentando así la actividad mitocondrial (por ejemplo, mediante estimulación de biogénesis mitocondrial), o sus combinaciones. En ciertas realizaciones, las enfermedades y trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial incluyen enfermedades o trastornos asociados con disfunción mitocondrial.

45 En ciertas realizaciones, los métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial pueden comprender identificar a un sujeto que padece una disfunción mitocondrial. Los métodos para diagnosticar una disfunción mitocondrial pueden implicar análisis genéticos moleculares, patológicos y/o bioquímicos. Las enfermedades y trastornos asociados con la disfunción mitocondrial incluyen enfermedades y trastornos en los que las deficiencias en la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial contribuyen al desarrollo de la fisiopatología de dichas enfermedades o trastornos en un mamífero. Las enfermedades y trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial generalmente incluyen por ejemplo, enfermedades en las que la lesión oxidativa mediada por radicales libres conduce a degeneración de tejido, enfermedades en las que las células experimentan apoptosis de forma inadecuada, y enfermedades en que las células dejan de sufrir apoptosis.

55 En ciertas realizaciones, se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de una mayor actividad mitocondrial, que implican la administración a un sujeto que lo necesite, de uno o más compuestos activadores de sirtuina en combinación con otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente útil para tratar la disfunción mitocondrial o un agente útil para reducir un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno que implica disfunción mitocondrial.

En realizaciones de ejemplos, se describen métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial, administrado a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de activación de sirtuina. Las enfermedades o los trastornos de ejemplo incluyen, por ejemplo, trastornos neuromusculares (por ejemplo, ataxia de Friedreich, distrofia muscular, esclerosis múltiple, etc.), trastornos de inestabilidad neuronal (por ejemplo, trastornos de convulsiones, migraña, etc.), retraso en el desarrollo, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), isquemia, acidosis tubular renal, neurodegeneración relacionada con la edad y deterioro cognitivo, fatiga por quimioterapia, menopausia asociada a la edad o inducida por quimioterapia o irregularidades del ciclo menstrual u ovulación, miopatías mitocondriales, daño mitocondrial (por ejemplo, acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, hipoxia, etc.), y la desregulación mitocondrial.

La distrofia muscular se refiere a una familia de enfermedades que implican deterioro de la estructura y función neuromuscular, frecuentemente produciendo atrofia del músculo esquelético y disfunción miocárdica, tal como distrofia muscular de Duchenne. En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina se pueden usar para reducir la velocidad de deterioro de las capacidades funcionales musculares y para mejorar el estado funcional muscular en pacientes con distrofia muscular.

En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de miopatías mitocondriales. Las miopatías mitocondriales varían de leve, debilidad de evolución lenta de los músculos extraoculares a grave, miopatías infantiles mortales y encefalomiopatías multisistémicas. Algunos síndromes se han definido, con algo de solapamiento entre ellos. Los síndromes establecidos que afectan el músculo incluyen oftalmología externa progresiva, síndrome de Kearns-Sayre (con oftalmoplejia, retinopatía pigmentaria, defectos de conducción cardíaca, ataxia cerebelosa, y sordera neurosensible), el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, y episodios tipo accidente cerebrovascular), el síndrome de MERFF (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas), debilidad de distribución del anillo óseo y miopatía infantil (benigna o grave y mortal).

En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes que sufren de daño tóxico mitocondrial, tal como, daño tóxico debido a la acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, daño tóxico inducido por fármaco, o hipoxia.

En ciertas realizaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la desregulación mitocondrial.

### 30 Rendimiento muscular

En otras realizaciones, se describen métodos para potenciar el rendimiento muscular administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activador de sirtuina. Por ejemplo, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para mejorar la resistencia física (por ejemplo, capacidad de desempeñar una tarea física tal como ejercicio, trabajo físico, actividades deportivas, etc.), inhibir o retardar fatigas físicas, potenciar niveles de oxígeno en la sangre, potenciar la energía en individuos sanos, potenciar la capacidad y resistencia al trabajo, reducir la fatiga muscular, reducir el estrés, potenciar la función cardíaca y cardiovascular, mejorar la capacidad sexual, aumentar los niveles de ATP del músculo, y/o reducir el ácido láctico en la sangre. En ciertas realizaciones, los métodos implican administrar una cantidad de compuesto activador de sirtuina que aumentan la actividad mitocondrial, aumenta la biogénesis mitocondrial, y/o aumenta la masa mitocondrial.

El rendimiento deportivo se refiere a la capacidad de los músculos del atleta para trabajar al tomar parte en actividades deportivas. El rendimiento deportivo potenciador, fuerza, velocidad y resistencia se miden por un aumento de la fuerza de contracción muscular, aumento en amplitud de la contracción muscular, acortamiento del tiempo de reacción del músculo entre la estimulación y contracción. Atleta se refiere a un individuo que participa en deportes en cualquier nivel y que busca lograr un nivel mejorado de fuerza, velocidad y resistencia en su rendimiento, tal como, por ejemplo, culturistas, ciclistas, corredores de larga distancia, corredores de corta distancia, etc. El rendimiento deportivo mejorado se pone de manifiesto por la capacidad para superar la fatiga muscular, la capacidad para mantener la actividad durante periodos de tiempo más largos y tener un entrenamiento más efectivo.

En el campo del rendimiento muscular del atleta, es deseable crear condiciones que permitan la competición o entrenamiento en niveles más altos de resistencia durante un periodo de tiempo prolongado.

Es contemplado que los métodos descritos en la presente memoria también serán efectivos en el tratamiento de afecciones patológicas relacionadas con los músculos, incluyendo sarcopenia aguda, por ejemplo, atrofia muscular y/o caquexia asociada con quemaduras, reposo en cama, inmovilización de extremidades, o cirugía mayor torácica, abdominal y/u ortopédica.

En ciertas realizaciones, se describen composiciones dietéticas nuevas que comprenden moduladores de sirtuina, un método para su preparación, y un método para usar las composiciones para mejorar el rendimiento deportivo. En consecuencia, se proporcionan composiciones terapéuticas, alimentos y bebidas que tienen acciones de mejora de la resistencia física y/o inhibición de fatigas físicas para las personas implicadas en ejercicios definidos ampliamente que incluyen deportes que requieren resistencia y trabajos que requieren esfuerzos musculares repetidos. Dichas

composiciones dietéticas pueden comprender electrolitos, cafeína, vitaminas, carbohidratos, etc. adicionales.

#### Otros usos

5 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir infecciones víricas (tales como infecciones por influenza, herpes o virus del papiloma) o como agentes antifúngicos. En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como parte de una terapia de combinación de fármacos con otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades víricas. En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como parte de una terapia de combinación de fármacos con otro agente antifúngico.

10 Los sujetos que se pueden tratar como se describe en la presente memoria incluyen eucariotas, tales como mamíferos, por ejemplo, seres humanos, ovinos, bovinos, equinos, porcinos, caninos, felinos, primates no humanos, ratones y ratas. Las células que se pueden tratar incluyen células eucarióticas, por ejemplo, de un sujeto descrito anteriormente, o células de plantas, células de levaduras y células procarióticas, por ejemplo células bacterianas. Por ejemplo, los compuestos moduladores se pueden administrar a animales de granja para mejorar su capacidad de soportar condiciones de granja más prolongadas.

15 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también pueden ser utilizados para aumentar el periodo de vida, resistencia al estrés, y la resistencia a la apoptosis en plantas. En una realización, un compuesto se aplica a plantas, por ejemplo, de forma periódica, o a hongos. En otra realización, las plantas se modifican genéticamente para producir un compuesto. En otra realización, las plantas y frutos se tratan con un compuesto antes de la selección y transporte para aumentar la resistencia al daño durante el transporte. Las semillas de plantas también se pueden poner en contacto con compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, para conservarlas.

20 En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para modular el periodo de vida en células de levadura. Las situaciones en las cuales puede ser deseable extender el periodo de vida de las células de levadura incluyen cualquier procedimiento en el cual se usa levadura, por ejemplo, al producir cerveza, yogurt y artículos horneados, por ejemplo, pan. El uso de levaduras que tiene un periodo de vida extendido puede dar como resultado el uso de menos levadura o que la levadura puede ser activa durante periodos de tiempo más largos. Las levaduras u otras células de mamífero usadas para producir de manera recombinante proteínas también se pueden tratar como se describe en la presente memoria.

25 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para aumentar el periodo de vida, resistencia al estrés y resistencia a la apoptosis en insectos. En esta realización, los compuestos se pueden aplicar a insectos útiles, por ejemplo abejas y otros insectos que están implicados en la polinización de plantas. En una realización específica, un compuesto se aplicaría a abejas implicadas en la producción de miel. Generalmente, los métodos descritos en la presente memoria se pueden aplicar a cualquier organismo, por ejemplo, eucariota, que puede tener importancia comercial. Por ejemplo, se pueden aplicar a peces (acuicultura) y pájaros (por ejemplo, pollos y aves de corral).

30 Dosis más altas de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar como un pesticida al interferir con la regulación de genes inactivados y la regulación de apoptosis durante el desarrollo. En esta realización, un compuesto se puede aplicar a plantas usando un método conocido en la técnica que asegura que el compuesto está biodisponible para larvas de insectos, y no para plantas.

35 Al menos en vista de la conexión entre la reproducción y longevidad, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden aplicar para afectar a la reproducción de organismos tales como insectos, animales y microorganismos.

#### 4. Ensayos

45 Otros métodos más contemplados en la presente memoria incluyen métodos de cribado para identificar compuestos o agentes que modulan sirtuinas. Un agente puede ser un ácido nucleico, tal como un aptámero. Los ensayos se pueden realizar en un formato basado en células o exento de células. Por ejemplo, un ensayo puede comprender incubar (o poner en contacto) una sirtuina con un agente de ensayo en condiciones en las que una sirtuina puede ser modulada por un agente conocido para modular la sirtuina, y vigilar o determinar el nivel de modulación de la sirtuina en la presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo. El nivel de modulación de una sirtuina se puede determinar determinando su capacidad para desacetilar un sustrato. Los sustratos de ejemplo son péptidos acetilados que se pueden obtener de BIOMOL (Plymouth Meeting, PA). Los sustratos preferidos incluyen péptidos de p53, tales como los que comprenden un K382 acetilado. Un sustrato especialmente preferido es el Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL), es decir, el péptido acetilado Arg-His-Lys-Lys (SEQ ID NO: 2). Otros sustratos son péptidos de histonas humanas H3 y H4 o un aminoácido acetilado. Los sustratos pueden ser fluorogénicos. La sirtuina puede ser SIRT1, Sir2, SIRT3, o una parte de la misma. Por ejemplo, SIRT1 recombinante se puede obtener de BIOMOL. La reacción se puede llevar a cabo durante aproximadamente 30 minutos y detener, por ejemplo, con nicotinamida. El ensayo de actividad fluorescente HDAC/kit de descubrimiento

de fármaco (AK-500, BIOMOL, Research Laboratories) se puede usar para determinar el nivel de acetilación. Ensayos similares se describen en Bitterman et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:45099. El nivel de modulación de la sirtuina en un ensayo se puede comparar con el nivel de modulación de la sirtuina en la presencia de uno o más (de manera separada o simultánea) compuestos descritos en la presente memoria, que pueden servir como controles positivos o negativos. Las sirtuinas para usar en ensayos pueden ser proteínas de sirtuina de longitud completa o partes de las mismas. Ya que se ha mostrado en la presente memoria que los compuestos activadores parecen interactuar con el extremo N de SIRT1, las proteínas para usar en los ensayos incluyen partes N-terminales de sirtuinas, por ejemplo, aproximadamente los aminoácidos 1-176 o 1-255 de SIRT1; aproximadamente los aminoácidos 1-174 o 1-252 de Sir2.

En una realización, un ensayo de cribado comprende (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en la ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, en donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un nivel más alto de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina.

Los métodos para identificar un agente que modula, por ejemplo estimula, sirtuinas in vivo pueden comprender (i) poner en contacto una célula con un agente de ensayo y un sustrato que es capaz de entrar en una célula en presencia de un inhibidor de HDAC de clase I y clase II en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, en donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia de un agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un nivel más alto de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina. Un sustrato preferido es un péptido acetilado, que es también preferiblemente fluorogénico, como se describe además en la presente memoria. El método además puede comprender lisar las células para determinar el nivel de acetilación del sustrato. Los sustratos se pueden añadir a células en una concentración que varía de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 10 mM, preferiblemente de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  a 1 mM, incluso más preferiblemente de aproximadamente 100  $\mu\text{M}$  a 1 mM, tal como aproximadamente 200  $\mu\text{M}$ . Un sustrato preferido es una lisina acetilada, por ejemplo,  $\epsilon$ -acetil-lisina (Fluor de Lys, FdL) o Fluor de Lys-SIRT1. Un inhibidor preferido de HDAC de clase I y clase II es la tricostatina A (TSA) que se puede usar en concentraciones que varían de aproximadamente 0,01 a 100  $\mu\text{M}$ , preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10  $\mu\text{M}$ , tal como 1  $\mu\text{M}$ . La incubación de células con el compuesto de ensayo y el sustrato se puede llevar a cabo durante aproximadamente 10 minutos a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1-3 horas. Puesto que la TSA inhibe todas las HDAC de clase I y clase II, y que ciertos sustratos, por ejemplo, Fluor de Lys, es un sustrato malo para SIRT2 y todavía menos un sustrato para SIRT3-7, dicho ensayo se puede usar para identificar moduladores de SIRT1 in vivo.

##### 5. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente o farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden formular para la administración, por ejemplo, por inyección (por ejemplo SC, IM, IP), inhalación o insuflación (o por la boca o la nariz) o administración oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. En una realización, un compuesto modulador de sirtuina se puede administrar de manera local, en el sitio donde las células objetivo están presentes, es decir, en un tejido, órgano, o fluido específico (por ejemplo, sangre, líquido cefalorraquídeo, etc.).

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden formular para una variedad de modos de administración, incluyendo la administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y las formulaciones se pueden encontrar en general en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Meade Publishing Co., Easton, PA. Para administración parenteral, se prefiere la inyección, que incluye intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos se pueden formular en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones compatibles fisiológicamente tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y volver a disolver o suspender inmediatamente antes del uso. Las formas liofilizadas también están incluidas.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco

para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampones, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes como sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración por inhalación (por ejemplo, suministro pulmonar), los compuestos moduladores de sirtuina se pueden suministrar de manera conveniente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de usar.

Los compuestos moduladores de sirtuina también se pueden formular en composiciones rectales tal como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos moduladores de sirtuina también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados bastante solubles, por ejemplo, como una sal bastante soluble. Las fórmulas de liberación controlada también incluyen parches.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden formular para suministrar al sistema nervioso central (SNC) (revisado en Begley, *Pharmacology & Therapeutics* 104: 29-45 (2004)). Los procedimientos convencionales para el suministro de fármacos al SNC incluyen: estrategias neuroquirúrgicas (por ejemplo, inyección intracerebral o infusión intracerebroventricular); manipulación molecular del agente (por ejemplo, producción de una proteína de fusión quimérica que comprende un péptido de transporte que tiene una afinidad por una molécula de la superficie celular endotelial en combinación con un agente que se es incapaz de cruzar la BHE por sí mismo) en un intento de explotar una de las rutas de transporte endógenas de la BHE; procedimientos farmacológicos diseñados para aumentar la solubilidad en lípido de un agente (por ejemplo, conjugación de agentes hidrosolubles a vehículos lipídicos o colesterol); y la interrupción transitoria de la integridad de la BHE por alteración hiperosmótica (resultado de la infusión de una solución de manitol en la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo como un péptido de angiotensina).

Los liposomas son un sistema de suministro de fármaco que es fácilmente inyectable. En consecuencia, los compuestos activos también se pueden administrar en forma de un sistema de suministro de liposomas. Los liposomas son bien conocidos para un experto en la técnica. Los liposomas se pueden formular a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina de fosfatidilcolinas. Los liposomas que se pueden usar para el método descrito en la presente memoria incluyen todos los tipos de liposomas que incluyen, pero no se limitan a, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares.

Otra manera de producir una formulación, particularmente una solución, de un modulador de sirtuina tal como resveratrol o uno de sus derivados, es mediante el uso de ciclodextrina. Por ciclodextrina se entiende  $\alpha$ -,  $\beta$ -, o  $\gamma$ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas se describen en detalle en Piitha et al., patente de EE.UU. n° 4.727.064, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con cualquier fármaco cuya molécula puede ajustar en las cavidades que buscan lipófilos de la molécula de ciclodextrina.

Las formas farmacéuticas de desintegración o disolución rápida son útiles para la rápida absorción, particularmente absorción bucal y sublingual, de agentes farmacéuticamente activos. Las formas farmacéuticas de fundido rápido son beneficiosas para pacientes, tales como pacientes pediátricos y de edad avanzada, quienes tienen dificultad para tragar formas farmacéuticas sólidas típicas, tal como comprimidos oblongos y comprimidos. De manera

adicional, las formas farmacéuticas de fundido rápido salvan inconvenientes asociados con, por ejemplo, formas farmacéuticas masticables, en donde el periodo de tiempo que permanece un agente activo en la boca de un paciente juega una función importante para determinar la cantidad de enmascaramiento del sabor y el grado al cual un paciente puede oponerse a la aspereza en la garganta del agente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas (incluyendo preparaciones cosméticas) pueden comprender de aproximadamente 0,00001 a 100%, tal como de 0,001 a 10% o de 0,1% a 5% en peso de uno o más compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende: (i) de 0,05 a 1000 mg de los compuestos de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (ii) de 0,1 a 2 gramos de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización, un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente memoria, se incorpora en una formulación tópica que contiene un vehículo tópico que en general es adecuado para la administración de fármaco tópica y que comprende cualquier material conocido en la técnica. El vehículo tópico se puede seleccionar para proporcionar la composición en la forma deseada, por ejemplo, como una pomada, loción, crema, microemulsión, gel, aceite, solución, o similar, y puede estar compuesto de un material que existe naturalmente o de origen sintético.  
15 Es preferible que el vehículo seleccionado no afecte adversamente al agente activo u otros componentes de la formulación tópica. Los ejemplos de vehículos tópicos adecuados para usar en la presente memoria incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, vaselina, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, las ceras, y similares.

Las formulaciones pueden ser pomadas, lociones, cremas, microemulsiones y geles incoloros o inodoros.

20 Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden incorporar en pomadas, que generalmente son preparaciones semisólidas que típicamente se basan en vaselina u otros derivados de petróleo. La base específica de la pomada que se va a usar, como apreciarán los expertos en la técnica, es una que proporcionará el suministro óptimo del fármaco, y preferiblemente proporcionará otras características deseadas también, por ejemplo, propiedad emoliente o similares. Como con otros excipientes o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.  
25

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden incorporar en lociones, que generalmente son preparaciones que se van a aplicar en la superficie de la piel sin fricción, y son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que partículas sólidas, que incluyen el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones son normalmente suspensiones de sólidos, y pueden comprender una emulsión aceitosa líquida del tipo  
30 aceite en agua.

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden incorporar en cremas, que generalmente son emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, ya sea aceite en agua o agua en aceite. Las bases de crema son lavables en agua, y contienen una fase aceitosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase aceitosa generalmente está comprendida de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente,  
35 aunque no necesariamente, supera la fase aceitosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, como se explica en Remington's, véase antes, es generalmente un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden incorporar en microemulsiones, que generalmente son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente transparentes de dos líquidos inmiscibles, tales como  
40 aceite y agua, estabilizados por una película interfacial de moléculas de tensioactivo (*Enciclopedia of Pharmaceutical Technology* (New York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9).

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden incorporar en formulaciones de gel, que generalmente son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones compuestas de partículas inorgánicas pequeñas (sistemas de dos fases) o moléculas orgánicas grandes distribuidas de manera sustancial uniformemente por un vehículo líquido  
45 (geles de una fase). Aunque los geles comúnmente emplean vehículo líquido acuoso, se pueden usar también alcoholes y aceites como el vehículo líquido.

También se pueden incluir en las formulaciones oros agentes activos, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, antibióticos, vitaminas, antioxidantes, y agentes  
50 bloqueadores solares encontrados habitualmente en formulaciones de protectores solares que incluyen, pero no se limitan a, antranilatos, benzofenonas (particularmente benzofenona-3), derivados de alcanfor, cinamatos (por ejemplo, metoxicinamato de octilo), dibenzoilmetanos (por ejemplo, butil-metoxidibenzoil-metano), ácido p-aminobenzoico (PABA) y sus derivados, y salicilatos (por ejemplo, salicilato de octilo).

En ciertas formulaciones tópicas, el agente activo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,25% en peso a 75% en peso de la formulación, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,25% en peso a 30% en peso de la formulación, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5% en peso a  
55 15% en peso de la formulación, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,0% en peso a 10% en peso de la formulación.

Las afecciones del ojo se pueden tratar o prevenir mediante, por ejemplo, inyección sistémica, tópica, intraocular de un compuesto modulador de sirtuina, o por inserción de un dispositivo de liberación sostenida, que libera un compuesto modulador de sirtuina. Un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se puede suministrar en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de manera que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar las regiones de la córnea e internas del ojo, como por ejemplo la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris/ciliar, cristalino, coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una pomada, aceite vegetal o un material de encapsulación. Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden inyectar directamente en el humor vítreo y acuoso. En una alternativa adicional, los compuestos se pueden administrar sistémicamente, tal como por infusión o inyección intravenosa, para el tratamiento del ojo.

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria se pueden almacenar en ambiente exento de oxígeno. Por ejemplo, el resveratrol o su análogo se pueden preparar en una cápsula hermética al aire para administración oral, tal como Capsugel de Pfizer, Inc.

Células, por ejemplo, tratadas ex vivo con un compuesto modulador de sirtuina, se pueden administrar de acuerdo con métodos para la administración de un injerto a un sujeto, que se pueden acompañar, por ejemplo por la administración de un fármaco inmunosupresor, por ejemplo, ciclosporina A. Para principios generales en formulación medicinal, se remite al lector a *Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, gen Therapy, and Cellular Immunotherapy*, por G. Morstyn & W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996; y *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000.

La toxicidad y eficacia terapéutica de compuestos moduladores de sirtuina se puede determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares en animales experimentales. La  $DL_{50}$  es la dosis letal para 50% de la población. La  $DE_{50}$  es la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos ( $DL_{50}/DE_{50}$ ) es el índice terapéutico. Los compuestos moduladores de sirtuina que presentan índices terapéuticos grandes son preferidos. Aunque se pueden usar compuestos moduladores de sirtuina que presentan efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a células no infectadas, y para así reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para el uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos puede caer dentro del intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen la  $DE_{50}$  con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de su intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente efectiva se puede calcular inicialmente de ensayos de cultivo celular. Una dosis se puede formular en modelos de animales para lograr un intervalo de concentración plasmática en la circulación que incluye la  $Cl_{50}$  (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar de manera más precisa las dosis útiles en seres humanos. Los niveles plasmáticos se pueden medir, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

#### 6. Kits

También se proporcionan en la presente memoria kits, por ejemplo, los kits para propósitos terapéuticos o kits para modular el periodo de vida de las células o modular la apoptosis. Un kit puede comprender uno o más compuestos moduladores de sirtuina, por ejemplo, en dosis pre-medidas. Un kit puede comprender opcionalmente dispositivos para poner en contacto células con los compuestos e instrucciones de uso. Los dispositivos incluyen jeringas, endoprótesis y otros dispositivos para introducir un compuesto modulador de sirtuina en un sujeto (por ejemplo, el vaso sanguíneo de un sujeto) o aplicarlo a la piel de un sujeto.

En otra realización más, la invención proporciona una composición de materia que comprende un modulador de sirtuina de esta invención y otro agente terapéutico (el mismo usado en terapias de combinación y composiciones de combinación) en formas farmacéuticas separadas, pero asociadas entre sí. El término "asociadas entre sí" como se usa en la presente memoria significa que las formas farmacéuticas separadas se envasan juntas o se unen de otra manera una con otra de modo que es fácilmente evidente que las formas farmacéuticas separadas están dirigidas a ser vendidas y administradas como parte del mismo régimen. El agente y el modulador de sirtuina preferiblemente se envasan juntos en un envase blíster u otro envase de múltiples cámaras, o como recipientes sellados por separado, conectados (como bolsas de aluminio o similares) que puede separar el usuario (por ejemplo, rompiendo por las líneas punteadas entre los dos recipientes).

En otra realización más, la invención proporciona un kit que comprende en envases separados, a) un modulador de sirtuina de esta invención; y b) otro agente terapéutico tal como los descritos en otra parte en la memoria descriptiva.

La práctica de los métodos presentes empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante, e



5 inmunología, que están dentro de la habilidad en la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Vea, por ejemplo, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 2ª Ed., ed. de Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); *DNA Cloning*, Volúmenes I y II (D. N. Glover ed., 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. patente de EE.UU. nº 4.683.195; *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Transcription And Translation* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Culture Of Animal Cells* (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press, 1986); B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); *the treatise, Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells* (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); *Methods In Enzymology*, Vols. 154 y 155 (Wu et al. eds.), *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); *Handbook Of Experimental Immunology*, Volúmenes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); *Manipulating the Mouse Embryo*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

### Ejemplos

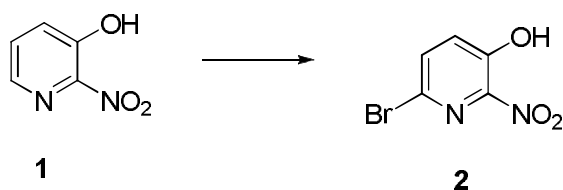
15 Habiéndose descrito ahora en general la invención, se entenderá más fácilmente con referencia a los ejemplos siguientes que se incluyen solamente para propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención en ninguna manera.

#### Ejemplo 1

Preparación de N-(piridin-4-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 500)

#### 20 Etapa 1

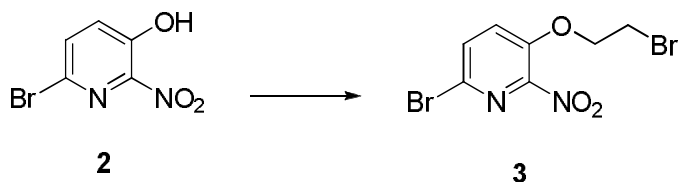
Síntesis de 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (2):



25 A 0°C, se añadió Br<sub>2</sub> lentamente a una mezcla de 2-nitropiridin-3-ol (1; 80,0 g, 570 mmol) y NaOCH<sub>3</sub> (30,8 g, 570 mmol) en metanol (600 ml) y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió AcOH (1,5 ml) a la mezcla y se agió otra vez durante 10 min. La mezcla de reacción bruta después se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo, que se trituró en éter de petróleo/EtOAc mezclado para dar el 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (2; 35,0 g, 28%). MS (ESI) calculado para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 217,93.

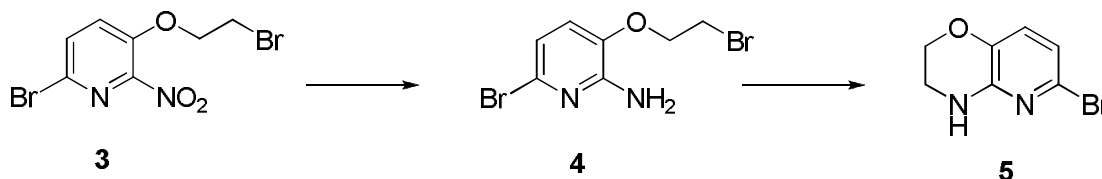
#### Etapa 2

Síntesis de 6-bromo-3-(2-bromoetoxi)-2-nitropiridina (3):



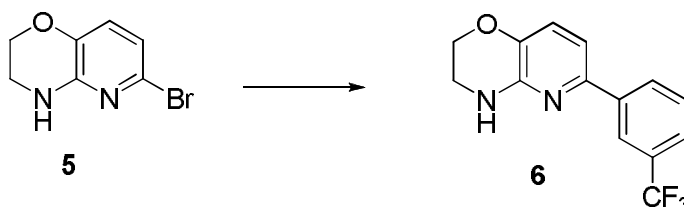
30 Se disolvió PPh<sub>3</sub> (900 mg, 3,4 mmol) en THF (10 ml). El azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (688 mg, 3,4 mmol) se añadió gota a gota a la solución a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Apareció un sólido blanco. Después se añadieron 2-bromoetan-1-ol (427 mg, 3,4 mmol) y 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (2; 500 mg, 2,29 mmol) en THF gota a gota a 0°C. El sólido blanco desapareció y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 2 h. En general, el disolvente se concentró y la mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-3-(2-bromoetoxi)-2-nitropiridina (3; 600 mg, 80%). MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 323,87.

## Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (5)



Se preparó en una manera similar a la 6-bromo-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona mencionado en el documento WO 2007/118130. A una solución de 6-bromo-3-(2-bromoetoxi)-2-nitropiridina (**3**; 560 mg, 1,73 mmol) en ácido acético glacial (6 ml) se añadió Fe (387 mg, 6,91 mmol) en una porción. La mezcla de la reacción se calentó a 90°C durante 5 h, después se enfrió, se diluyó en EtOAc y se filtró por un tapón de sílice utilizando EtOAc como el eluyente. Después de evaporación del AcOH, el residuo **4** se disolvió en DMF (5 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (716 mg, 5,19 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. En general, el disolvente se concentró y la mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**5**; 185 mg, 50%). MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O (m/z): 213,97.

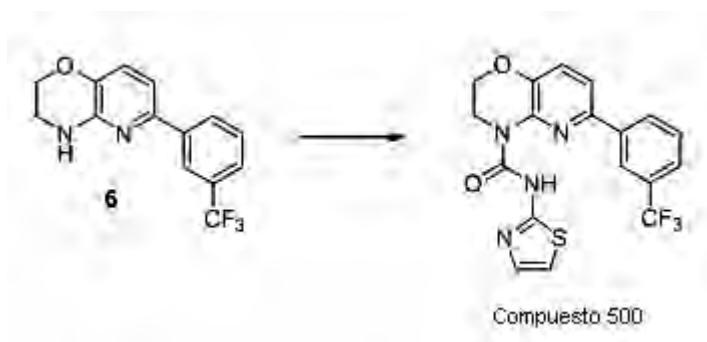
## Etapa 4. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (6)



Se disolvieron 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**5**; 2,0 g, 9,30 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (2,65 g, 13,95 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (215 mg, 0,186 mmol) y CsCO<sub>3</sub> (6,0 g, 18,6 mmol) todos en una mezcla de dioxano:H<sub>2</sub>O (45 ml:1 ml) y se calentaron a 50°C durante la noche. El pico del producto se vio por LCMS, pero quedaba algo del material de partida, se añadió más ácido borónico y se agitó a 50°C durante la noche. El pico del material de partida no cambió, se enfrió a temperatura ambiente y empezaron a formarse algunos precipitados. Se diluyeron con agua (40 ml), extrajeron con EtOAc (3 X 40 ml), lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron, concentraron y purificaron por columna de sílice de ISCO (EtOAc/pentanos de 0 a 100%) para recoger fracciones mezcladas de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**6**) MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (m/z): 280,08, encontrado 281 [M + H].

Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido borónico adecuado.

## Etapa 5. Síntesis de N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 500)



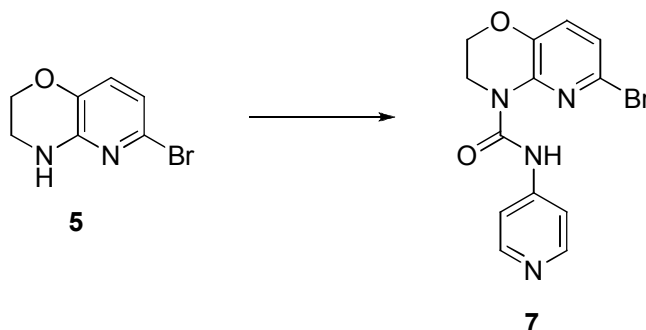
Se preparó según un procedimiento similar de la bibliografía como Gool et al. *Tet Lett*, **2008**, 49, 7171-7173. Se disolvió el material de partida 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**6**; 50 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 3 ml) se añadió trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol), se agitó y después se añadió trifosgeno (21,13 mg, 0,07 mmol) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se dejó agitar la reacción durante aproximadamente 10 min, después se añadió 2-aminotiazol (28,52 mg, 0,29 mmol) y se dejó proceder durante 30 min. Todavía quedaba un poco de material de partida así que se añadió 1 equivalente más de 2-aminotiazol y se dejó agitar durante 30 min. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y las capas orgánicas se extrajeron y sometieron a cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (0 – 3%)). La recristalización en MeOH proporcionó el N-(tiazol-2-il)-6-(3-

(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida deseado (**Compuesto 500**) con aproximadamente 90% de pureza por UV. MS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{13}F_3N_4O_2S$  (m/z): 406,07, encontrado 407 [M + H].

5 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo el 2-aminotiazol por la amina apropiada.

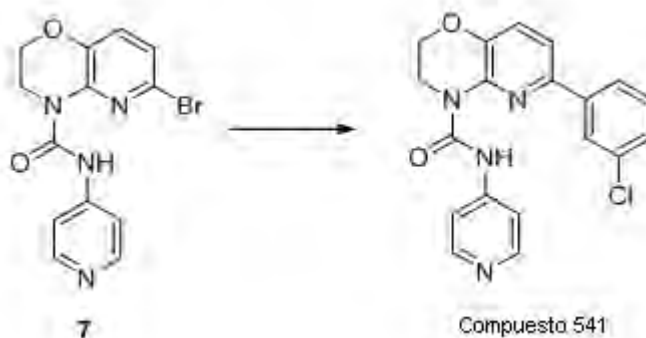
Ejemplo 2. Preparación de 6-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 541)

Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (7)



10 Se preparó según un procedimiento similar de la bibliografía como Gool et al *Tet Lett*, 2008, 49, 7171-7173. La 6-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**5**) y 4-aminopiridina se sometieron a las condiciones generales de la formación de urea resumidas en la presente memoria y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:pentanos para proporcionar 6-bromo-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**7**; 62 mg, 62%). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{11}BrN_4O_2$  (m/z): 335,16, encontrado 336[M+H].

15 Etapa 2. Síntesis de 6-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 541)



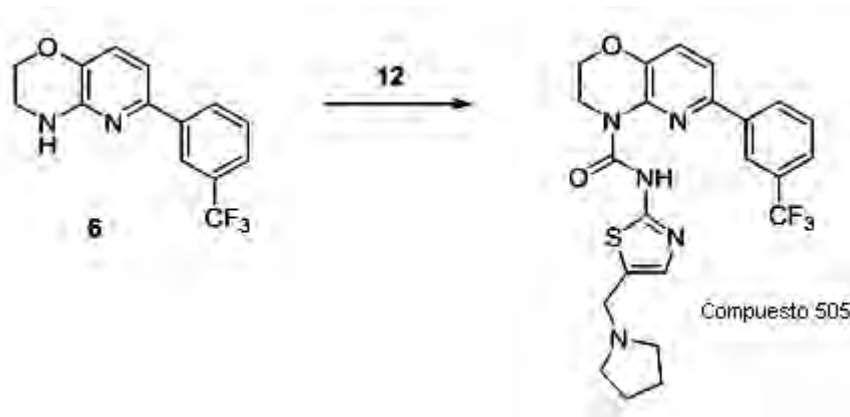
20 Siguiendo el procedimiento general descrito antes, la 6-bromo-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**7**; 275,5 mg, 0,822 mmol), ácido 3-(trifluorometil)-fenil borónico (160,2 mg, 1,03 mmol), y  $CsCO_3$  (0,725 mg, 2,1 mmol) se disolvieron todos en dioxano:H<sub>2</sub>O (15 ml: 1,5 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La reacción se vigiló por TLC. La mezcla de reacción bruta se diluyó con agua (8 ml), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 X 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:pentanos para proporcionar 6-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 541**; 110 mg, 36%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{15}ClN_4O_2$  (m/z): 366,8, encontrado 368[M+H].

25 Ejemplo 3

Preparación de N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 505)



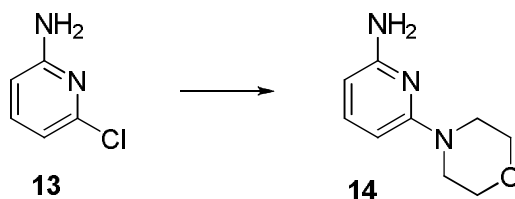
Etapa 3. Síntesis de N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 505)



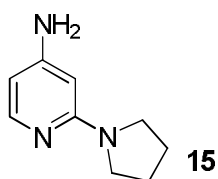
5 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 505**), que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con (EtOAc:pentanos) para dar N-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida **505** (64,3 mg, 53%). MS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2S$  (m/z) 489,51, encontrado 491 [M+H].

10 Ejemplo 4. Preparación de sal de trifluoroacetato de N-(6-morfolinopiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 506) :

Etapa 1. Síntesis de 6-morfolinopiridin-2-amina (14)

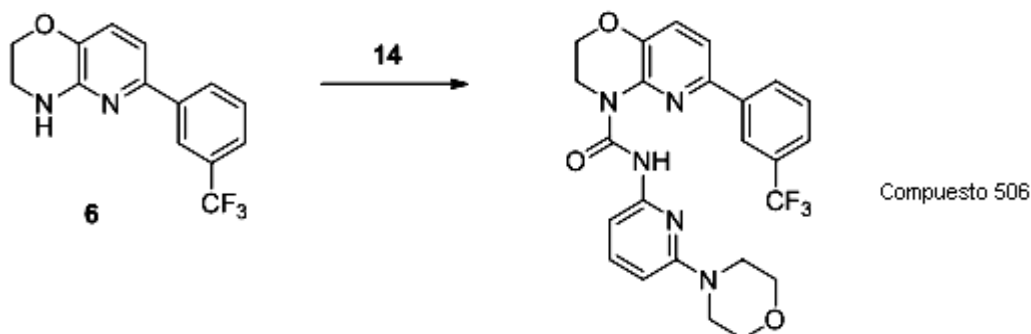


15 Una mezcla de 4-cloro-2-aminopiridina (**13**; 19,3 g, 150 mmol),  $K_2CO_3$  (41,7 g, 0,30 mol) y morfolina (38,9 ml, 450 mmol) en DMSO (150 ml) se agitó a 190°C (baño de aceite) durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 25 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1) para dar la 6-morfolinopiridin-2-amina como un sólido blanco (**14**; 9,0 g, 54,8 mmol). MS (ESI) calculado para  $C_9H_{13}N_3O$  (m/z): 179,11, encontrado 180 [M+H].



20 La 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina 2-cloropiridin-4-amina. **15** se preparó por la misma secuencia anterior, partiendo de

Etapa 2. Síntesis sal de trifluoroacetato de N-(6-morfolinpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida – (Compuesto 505)

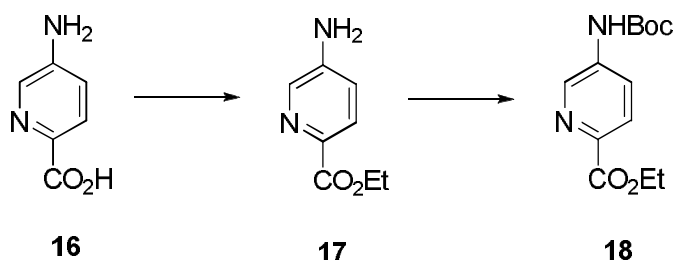


5 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(6-morfolinpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (506), que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:pentanos), con purificación posterior por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA, y proporcionó la sal de TFA (68,2 mg, 32%). MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_3 \cdot C_2HO_2F_3$  (m/z) 599,48, encontrado 486 [M+H].

#### Ejemplo 5

10 Preparación de N-(6-(morfolinmetil)piridin-3-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 507)

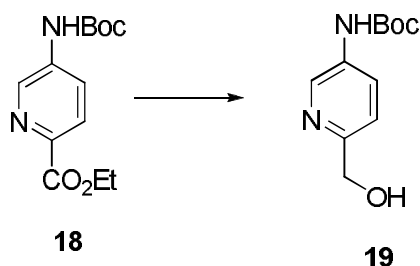
Etapa 1. Síntesis de 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (18)



15 A una solución de ácido 5-aminopiridien-carboxílico (**16**; 8,4 g, 60,8 mmol) en etanol (100 ml) se añadió  $SOCl_2$  (14,5 g, 120 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se separó el disolvente y se añadió solución saturada de  $Na_2CO_3$  para ajustar a pH = 9 y se filtró para dar un sólido. Se secó a vacío para dar 5-aminopicolinato de etilo (**17**; 7,5 g, 75%). MS (ESI) calculado para  $C_8H_{10}N_2O_2$  (m/z) 166,18.

20 A una solución de 5-aminopicolinato de etilo (**17**; 7,5 g, 45 mmol) en *t*-BuOH (60 ml) y acetona (20 ml) se añadió DMAP (0,10 g, 0,9 mmol) y bicarbonato de di-*t*-butilo (19,6 g, 90 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y se añadió hexano (150 ml) y se enfrió a -20°C durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido se secó a vacío para dar 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**18**; 8,9 g, 53%). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{18}N_2O_4$  (m/z) 266,29.

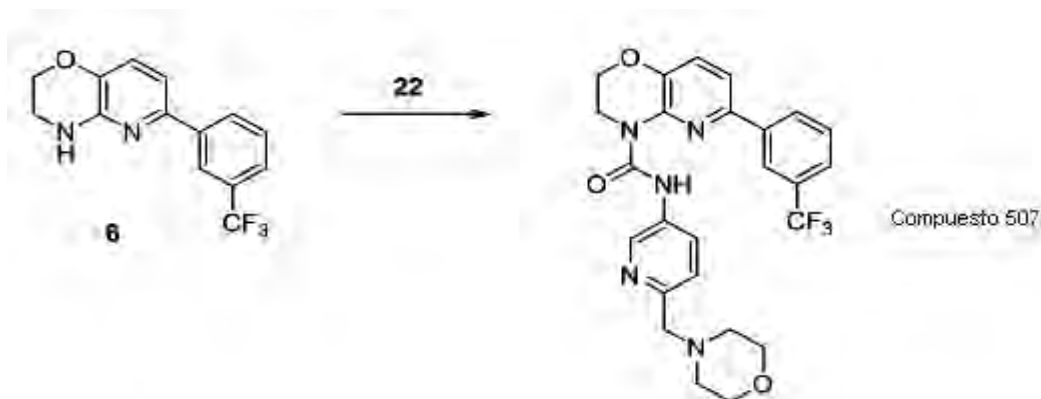
Etapa 2. Síntesis de 6-(hidroximetil)piridin-3-il-carbamato de terc-butilo (19)



25 A una solución agitada de 5-(terc-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (**18**; 8,9 g, 24 mmol) en éter etílico (200 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de litio y aluminio (LAH) (1,8 g, 48 mmol) en éter etílico (100 ml) a lo largo de un período de 30 min a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó durante 3 h, se añadió agua (1 ml) y solución



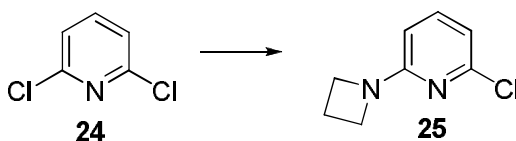
Etapa 5. Síntesis de N-(6-(morfolinmetil)piridin-3-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 507)



5 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(6-(morfolinmetil)piridin-3-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 507**), que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:pentanos), y la posterior purificación por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA proporcionó la sal de TFA (112,3 mg, 51%). MS (ESI) calculado para  $C_{25}H_{24}F_3N_5O_3 \cdot C_2HO_2F_3$  (m/z) 613,5, encontrado 500 [M+H].

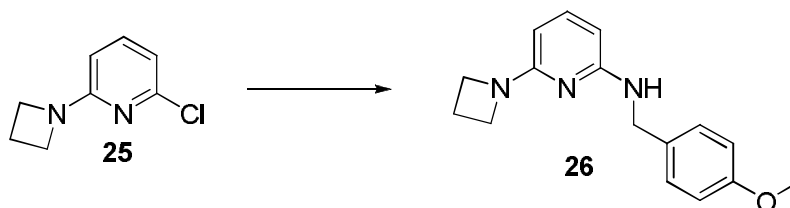
10 Ejemplo 6. Preparación de sal de trifluoroacetato de N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 512)

Etapa 1. Síntesis de 2-(azetidín-1-il)-6-cloropiridina (**25**):



15 Una mezcla de 2,6-dicloropiridina (**24**; 10,0 g, 67,6 mmol), hidroc্লoruro de azetidina (6,3 g, 67,6 mmol) y  $K_2CO_3$  (23,3 g, 169 mmol) en DMSO (100 ml) se agitó a 110°C durante 12 h. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml X 3) y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se concentraron a sequedad para proporcionar 2-(azetidín-1-il)-6-cloropiridina (**25**; 10,5 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calculado para  $C_8H_9ClN_2$  (m/z): 168,05.

Etapa 2. Síntesis de 6-(azetidín-1-il)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (**26**)

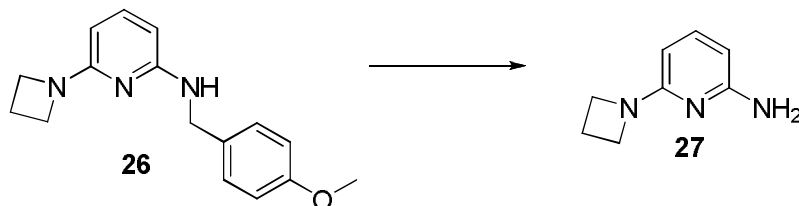


20 Una mezcla de 2-(azetidín-1-il)-6-cloropiridina (**25**; 1,68 g, 10,0 mmol), 4-metoxibencilamina 1,35 g, 10,0 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (0,27 g, 0,29 mmol), BINAP (0,37 g, 0,60 mmol) y *t*-BuONa (1,12 g, 10,0 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de  $N_2$  durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se lavó con agua (3 X 50 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice en (éter de petróleo:acetato de etilo 5:1) para proporcionar 6-(azetidín-1-il)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina como un aceite amarillo (**26**; 2,60 g, 9,67 mmol). MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{19}N_3O$  (m/z): 269,15.

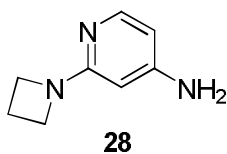
25



Etapa 3. Síntesis de 6-(azetidín-1-il)piridin-2-amina (**27**):

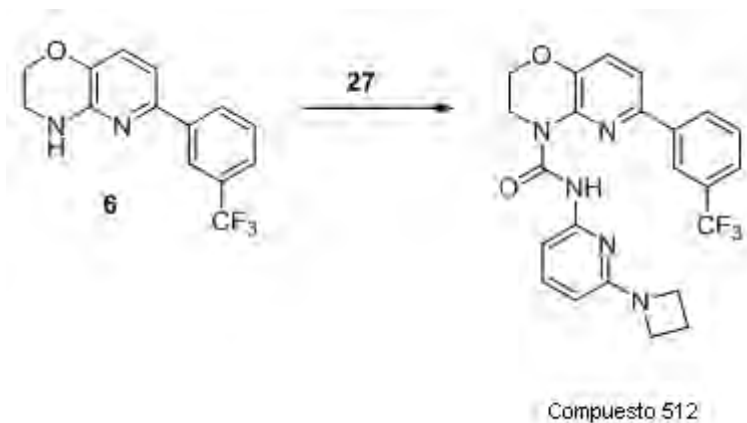


5 Una solución de 6-(azetidín-1-il)-N-(4-metoxibencil)piridin-2-amina (**26**; 2,5 g, 9,3 mmol) y TFA (20,0 ml) en diclorometano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH se ajustó a 9 mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para proporcionar 6-(azetidín-1-il)piridin-2-amina como un sólido blanco (**27**; 50 mg, 0,33 mmol). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$  (m/z): 149,10, encontrado 150 [M+H].



10 La 2-(azetidín-1-il)piridin-4-amina **28** se preparó por la misma secuencia anterior partiendo de 2,4-dicloropiridina.

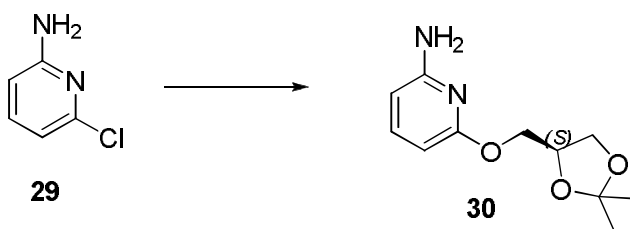
Etapa 4. Síntesis de sal de trifluoroacetato de N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 512)



15 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 512**), que se purificó por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA y se proporcionó como la sal de TFA (**Compuesto 512**; 47,4 mg, 47%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3$  (m/z) 569,45, encontrado 456[M+H].

Ejemplo 7. Preparación de (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 570)

20 Etapa 1. Síntesis de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (**30**):

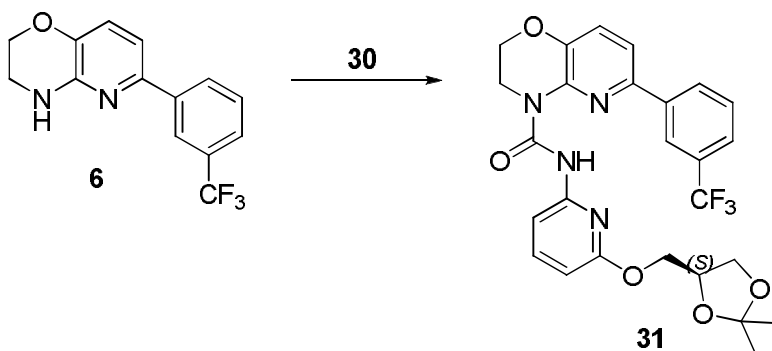


A una solución de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (19,5 g, 150 mmol) en dioxano (250 ml) se añadió NaH (6,0 g, 60%) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después se añadió 2-amino-6-cloropiridina (**29**; 6,43 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 48 h. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100

ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (6 X 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol 20:1) para proporcionar (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina como un aceite (**30**; 5,7 g, 25,4 mmol, 51%). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z) 224,12, encontrado 225 [M+H].

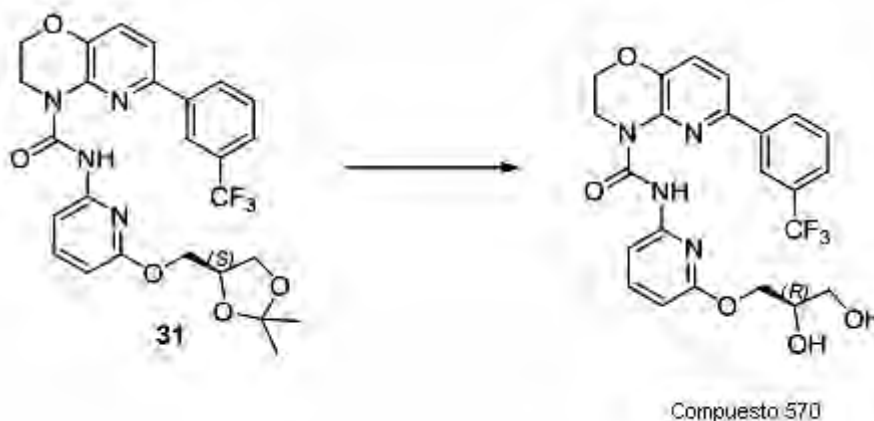
- 5 La (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina se preparó por la misma secuencia anterior, utilizando (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol. Asimismo, la 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina se preparó por la misma secuencia anterior, utilizando (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

Etapa 2. Síntesis de (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**31**)



- 10 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**31**). MS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (m/z) 530,18.

- 15 Etapa 3. Síntesis de (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 570)

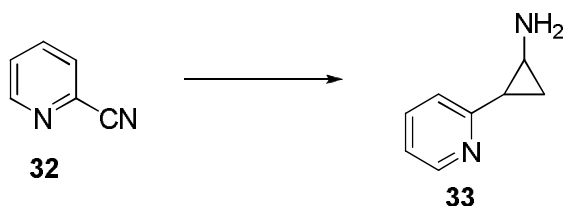


- 20 La (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**31**; 109 mg, 0,21 mmol) se recogió en MeOH (12 ml) junto con 10 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después el disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 570; 75 mg, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (m/z) 490,15, encontrado: 491 [M+H].

El uso de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina en la etapa 2, seguido por los procedimientos de la etapa 3 dio lugar a la producción del Compuesto 571.

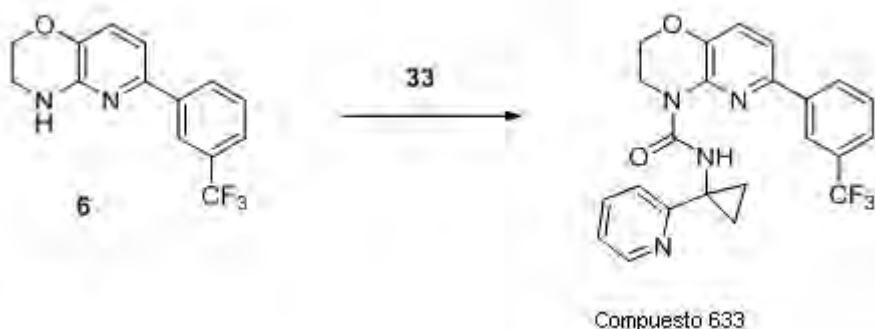
- 25 Ejemplo 8. Preparación de N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 633)

Etapa 1. Síntesis de 2-(piridin-2-il)ciclopropanamina (33)



Se preparó según una preparación similar de la bibliografía como Bertus et al. *JOC*, **2002**, 67, 3965-3968. A una solución agitada de picolinonitrilo (4,0 g, 38,42 mmol) y Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> (13 ml, 43,31 mmol) en THF (64 ml) se añadió EtMgBr (26 ml, 3M en THF, 78,74 mmol) a 50°C. La mezcla se agitó durante 2h y se añadió BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (10 ml, 78,74 mmol) a 50° C. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se ajustó a pH = 9 con solución acuosa de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (39 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (79 ml X 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se purificaron por cromatografía en el gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:metanol=10:1) para dar un aceite. El aceite se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (79 ml). Se añadió ácido oxálico (1,4 g, 11,1 mmol) en metanol (8 ml) y se agitó durante 1,5 h para dar un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (39 ml, v/v=10:1) y éter etílico (16 ml), se secó a vacío para dar 2-(piridin-2-il)ciclopropanamina (33; 1,2 g, 13,6%) como un sólido. MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (m/z) 134,08.

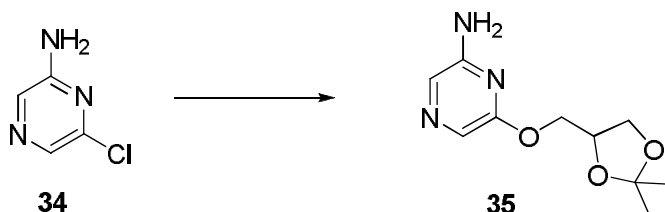
Etapa 2. Síntesis de N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 633)



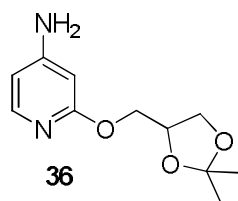
Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 633**; 126,2 mg, 43%). MS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/z) 440,42, encontrado: 441 [M + H].

Ejemplo 9. Preparación de N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirazin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 696)

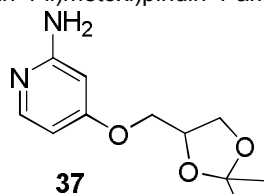
Etapa 1. Síntesis de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (35)



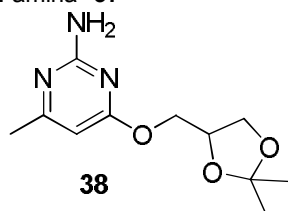
A una solución de solcetal (48,7 g, 0,369 mol) en 1,4-dioxano (1500 ml) se añadió NaH (14,8 g, 369 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después se añadió 6-cloropirazin-2-amina (34; 16,0 g, 123 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. Se separó el disolvente y se añadió acetato de etilo (1000 ml). La mezcla se lavó con salmuera (1000 ml X 3), el disolvente orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol=30:1-10:1) para dar 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (35; 13,8 g, 61,3 mmol, 50%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m/z) 225,24, encontrado: 226 [M + H].



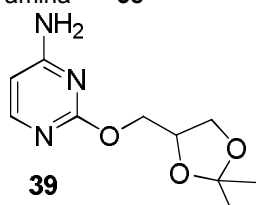
La 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina **36**



il)metoxi)piridin-2-amina **37**



amina **38**

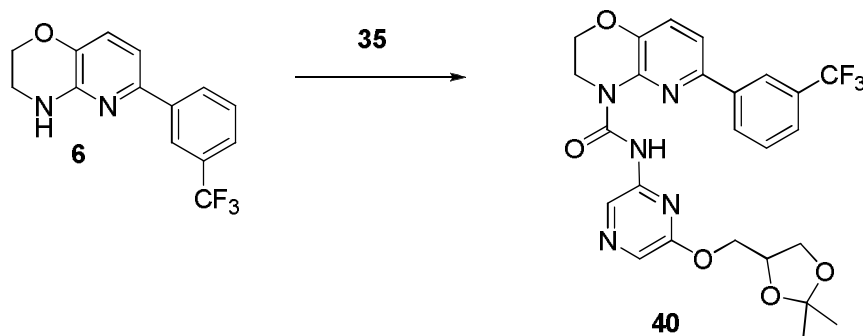


**39**

y 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina **39**

- 5 se hicieron todas siguiendo la secuencia descrita anteriormente, partiendo de de 2-bromopiridin-4-amina, 4-cloropiridin-2-amina, 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina y 2-cloropirimidin-4-amina respectivamente.

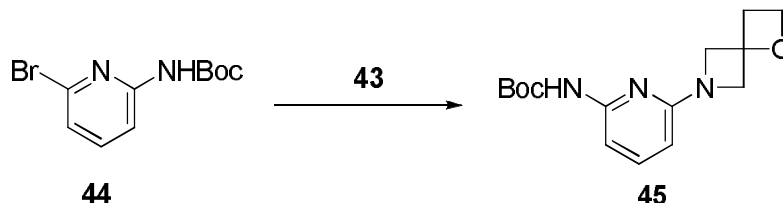
Etapa 2. Síntesis de N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**40**)



- 10 Se preparó según el procedimiento general descrito para proporcionar N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**40**; 21,6 mg, 42%). MS (ESI) calculado para  $C_{25}H_{24}F_3N_5O_5$  (m/z) 531,48, encontrado: 532 [M + H].

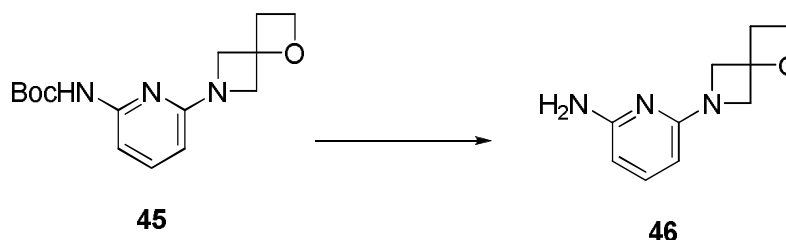


Etapa 3. Síntesis de (6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (45)



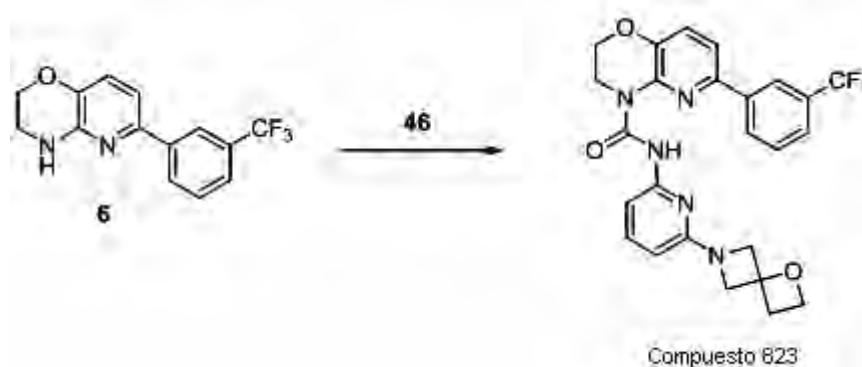
5 Una mezcla de 6-bromopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**44**; 8,18 g, 30,0 mmol), 1-oxa-6-azoniaspiro[3.3]heptano (**43**; 3 g, 30,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (1,663 g, 3,00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,34 g, 1,5 mmol), y C<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,5 g, 59,9 mmol) en 50 ml de tolueno se calentó a 120°C durante 5 h en un tubo sellado y se enfrió. Después de la evaporación del disolvente se obtuvo el (6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo por cromatografía ultrarrápida en columna (**45**; 2,7 g, 23%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 291,2.

Etapa 4. Síntesis de 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina (46)



10 A una solución de 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (**45**; 2 g, 6,86 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,83 g, 68,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h adicional y se añadieron 50 ml de solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó y concentró. Se obtuvo la 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina por cromatografía en columna ultrarrápida (**46**; 900 mg, 69%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O 191,1; encontrado 192,2

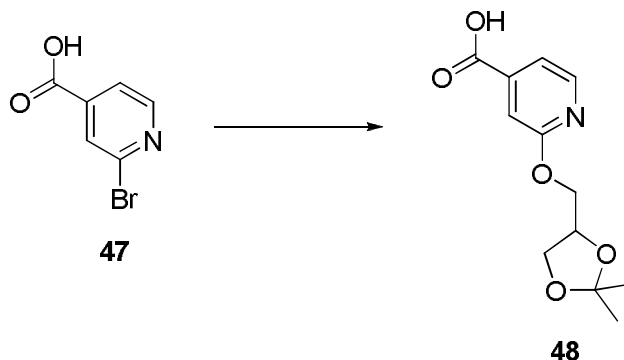
15 Etapa 5. Síntesis de N-(6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 823)



20 Se preparó según el procedimiento general descrito antes para proporcionar N-(6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 823**; 50 mg, 38%). EM (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 497,17; encontrado: 498 [M+H].

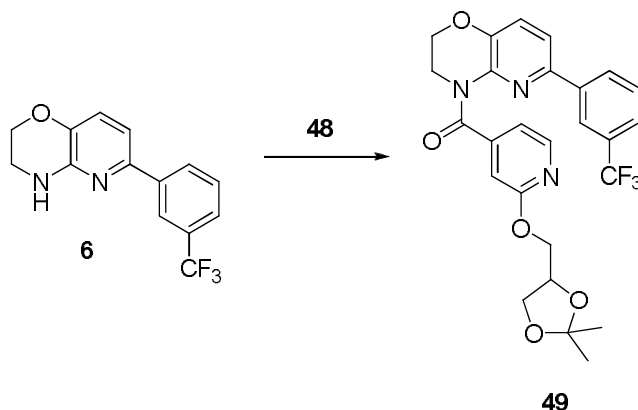
Ejemplo 11. Síntesis sal de trifluoroacetato de (2-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-il)metanona – (Compuesto 518)

Etapa 1. Síntesis de ácido de 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)isonicotínico (**48**)



5 La mezcla de NaH (11,95 g, 300 mmol, 60% con aceite) en THF anhidro (667 ml) se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo (solcetal) (39,65 g, 300 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido de 2-bromoisonicotínico (**47**; 20,0 g, 100 mmol) y se agitó a temperatura de reflujo durante 1,5 h. Se añadió agua (83 ml) y se ajustó a pH 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc (83 ml X 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (42 ml X 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)isonicotínico (**48**; 13,0 g, 52%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (m/z) 253,25.

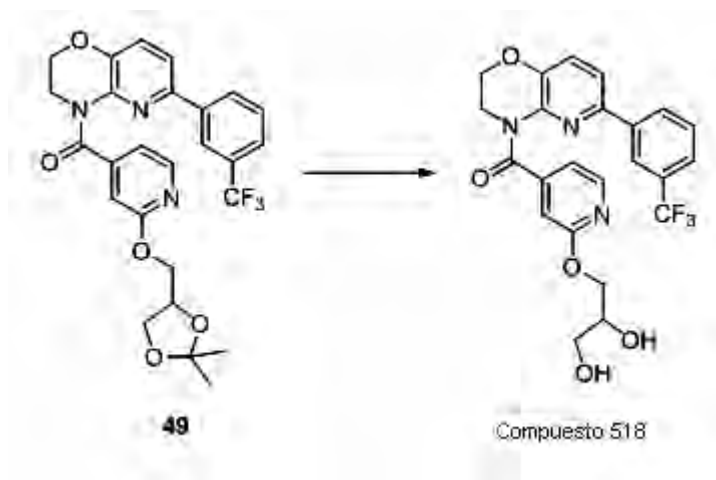
10 Etapa 2. Síntesis de (2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metanona (**49**)



15 La 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**6**; 70 mg, 0,25 mmol) se recogió en 2 ml de DMF junto con ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)isonicotínico (**48**; 155,24 mg, 0,61 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (284,83 mg, 0,75 mmol) y Hunig (0,10 ml, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con agua (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta de reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:pentanos para proporcionar (2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metanona (**49**; 69,3 mg, 54%). MS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (m/z) 515,48.

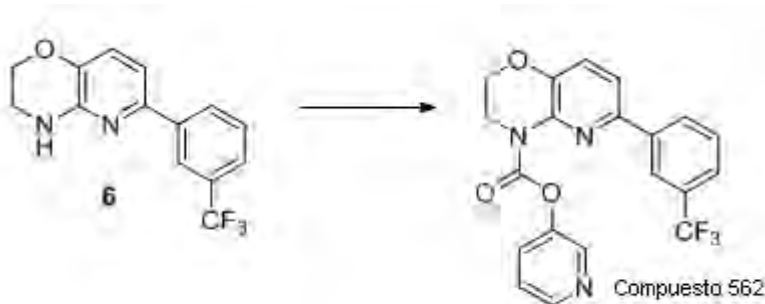
20

Etapa 3. Síntesis de sal de TFA de (2-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metanona (Compuesto 518)



5 La (2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metanona (**49**; 69,3 mg, 0,13 mmol) se recogió en MeOH (10 ml) junto con 10 gotas de HCl concentrado. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío. Se purificó por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1 % de TFA para proporcionar (2-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-4-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metanona como la sal de trifluoroacetato (**Compuesto 518**; 46,8 mg, 59%). MS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_3O_5$  (m/z) 589,44, encontrado 590 [M+H].

10 Ejemplo 12. Preparación de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxilato de piridin-4-ilo (Compuesto 562)

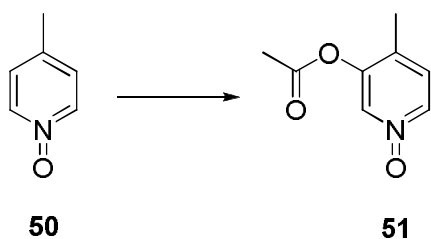


15 A la 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina disuelta (**6**; 100 mg, 0,357 mmol) en 5 ml de THF, se añadió trifosgeno en 3 ml de THF y TEA (0,73 ml, 1,43 mmol). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-hidroxipiridina (84,87 mg, 0,89 mmol) y la reacción se vigiló por LCMS, después de 40 min no se observaba ningún material de partida. La mezcla de reacción bruta se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (8 ml), se lavó con  $NH_4Cl$  al 10%, la capa orgánica se extrajo, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se condensó a presión reducida. La purificación por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA proporcionó 6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxilato de piridin-4-ilo (**Compuesto 562**; 72,5 mg, 39%). MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3 \cdot C_2HO_2F_3$  (m/z) 515,36, encontrado 402 [M+H].

20

Ejemplo 13. Preparación de 8-metil-N-(4-metiliazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 668)

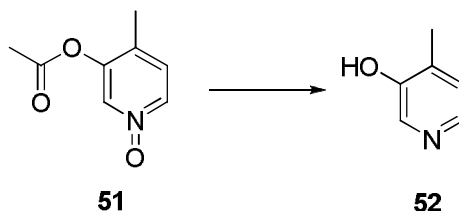
Etapa 1. Síntesis de óxido de 3-acetoxi-4-metilpiridina





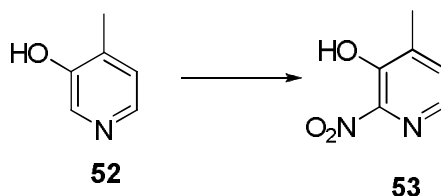
El N-óxido de 4-metilpiridina (**50**; 39,0 g, 365 mmol) se añadió en porciones a anhídrido acético (80 ml). Tras completarse la adición (1,5 h), la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. Después el disolvente se separó a vacío, el residuo se agitó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinaron, secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 5:1) para proporcionar 1-óxido de 3-acetoxi-4-metilpiridina (**51**; 15,0 g, 28% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (m/z) 167,16.

Etapa 2. Síntesis de 4-metilpiridin-3-ol (**52**)



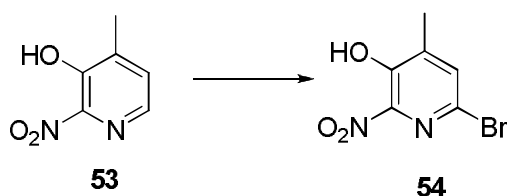
A una solución de KOH (7,0 g) en metanol (50 ml) se añadió 1-óxido de 3-acetoxi-4-metilpiridina (**51**; 15,0 g, 106 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se separó a vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución se neutralizó a pH 7 con HCl conc. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc. Los extractos se combinaron, secaron y concentraron para obtener 4-metilpiridin-3-ol (**52**; 8,40 g, 80% de rendimiento) como un aceite. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO (m/z) 109,13.

Etapa 3. Síntesis de 4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**53**)



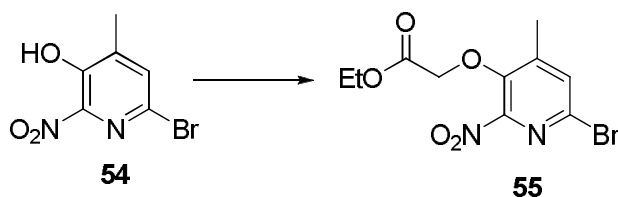
Se añadió 4-metilpiridin-3-ol (**52**; 8,4 g, 78,5 mmol) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado enfriado en hielo (42 ml). Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (4 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C y la mezcla se agitó a 10 - 20°C durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre hielo triturado y se ajustó a pH 2 con NaOH 8 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos se combinaron, secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**53**; 8,0 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z) 154,12.

Etapa 4. Síntesis de 6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**54**)



A una solución de 4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**53**; 8,0 g, 52 mmol) en metanol (150 ml) se añadió NaOMe (10,4 ml, solución al 28% p/p en MeOH). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de bromo (2,64 ml) en metanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:80) para obtener 6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**54**; 7,0 g, 58% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z) 233,02.

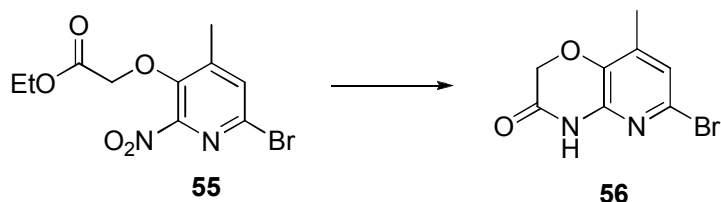
Etapa 5. Síntesis de 2-(6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (**55**)



Una solución de 6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-ol (**54**; 7,0 g, 30 mmol),  $K_2CO_3$  (12,4 g, 90 mmol) y bromoacetato de etilo (4,4 ml, 39 mmol) en DMSO (80 ml) se agitó a 30°C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos se combinaron, secaron y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (**55**; 8,0 g, 84% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{11}BrN_2O_5$  (m/z) 319,11, encontrado 320.

5

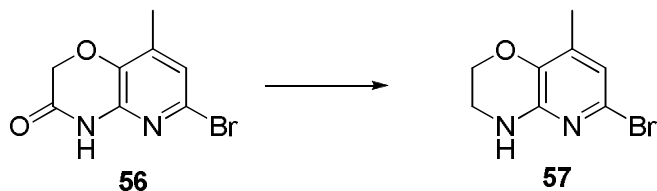
Etapas 6. Síntesis de 6-bromo-8-metil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**56**)



El 2-(6-bromo-4-metil-2-nitropiridin-3-iloxi)acetato de etilo (**55**; 8,0 g, 25 mmol) se recogió en una mezcla EtOH/ $H_2O$  9:2 (120 ml) junto con hierro (7,0 g, 125 mmol) y  $CaCl_2$  (1,41 mg, 12,5 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 6-bromo-8-metil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**56**; 2,5 g, 41% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_8H_7BrN_2O_2$  (m/z) 243,06.

10

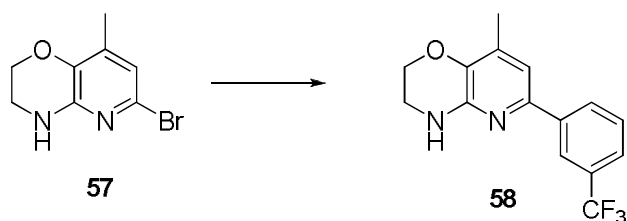
Etapas 7. Síntesis de 6-bromo-8-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**57**)



La 6-bromo-8-metil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**56**; 2,7 g, 11,1 mmol) se recogió en THF (40 ml) junto con  $BH_3 \cdot Me_2S$  9,8 M (11,4 ml, 111 mmol). La mezcla resultante de la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añadió gota a gota metanol (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1:15) para proporcionar 6-bromo-8-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**57**; 2,24 g, 88% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_8H_9BrN_2O$  (m/z) 229,07, encontrado 230.

20

Etapas 8. Síntesis de 8-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**58**)



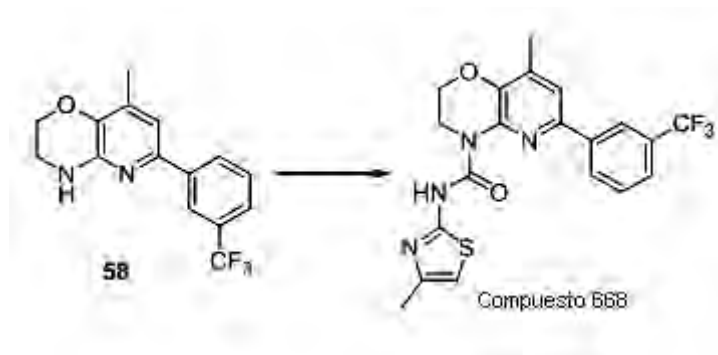
Se añadieron 6-bromo-8-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**57**; 1,5 g, 6,55 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (1,49 g, 7,86 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (379 mg, 0,33 mmol),  $Na_2CO_3$  (1,67 g, 15,72 mmol) y dioxano/agua 4:1 (30 ml) a un tubo sellado y purgado con nitrógeno. La mezcla se calentó a 120°C durante 12 h. Después de enfriar, se añadió  $CH_2Cl_2$  (100 ml) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de  $Na_2SO_4$ . El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1:15) para proporcionar 8-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**58**; 1,64 g, 85% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{13}F_3N_2O$  (m/z) 294,27, encontrado 295.

25

Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 8-metil-6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido borónico adecuado.

30

Etapa 9. Síntesis de 8-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 668)

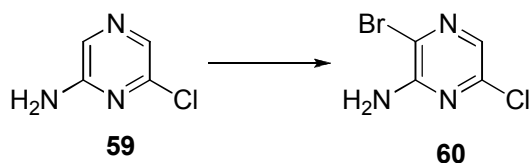


5 A una solución de 8-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**58**; 80 mg, 0,272 mmol) y trietilamina (96 mg, 0,952 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) se añadió trifosgeno (40 mg, 0,136 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se añadió 4-metiltiazol-2-amina (93 mg, 0,816 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 8-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 668**; 78 mg, 66,1% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 434,10; encontrado: 435 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 8-metil-N-(sustituido)-6-aril-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo la 4-metiltiazol-2-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo adecuado con 8-metil-6-aril-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina en presencia de DIEA de temperatura ambiente a  $50^\circ\text{C}$ .

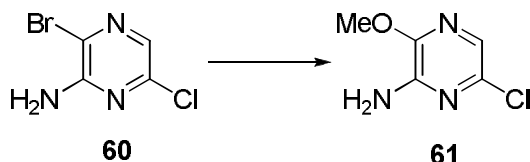
15 Ejemplo 14. N-(4-metiltiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 740)

Etapa 1. Síntesis de 3-Bromo-6-cloropirazin-2-amina (**60**)



20 Se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (27,5 g, 154 mmol) en porciones a lo largo de 30 min a una solución de 6-cloropirazin-2-amina (**59**; 20 g, 154 mmol) en cloroformo (200 ml) calentado a temperatura de reflujo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para obtener una 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (**60**; 8 g, 25% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrClN}_3$ : 208,44; encontrado.

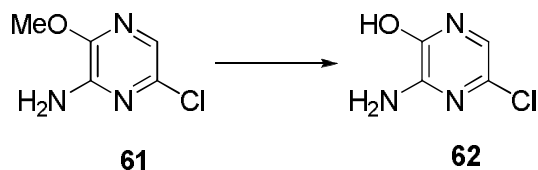
Etapa 2. Síntesis de 6-cloro-3-metoxipirazin-2-amina (**61**)



25 3-Bromo-6-cloro-2-pirazinamina (**60**; 1,0 g), metóxido de sodio (3 ml, 25% p/p en MeOH) y MeOH (10 ml) se calentaron a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 6-cloro-3-metoxipirazin-2-amina (**61**; 2,0 g, 33% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ : 159,57.

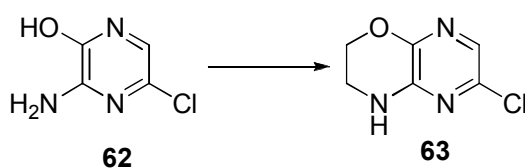
30

Etapa 3. Síntesis de 3-amino-5-cloropirazin-2-ol (**62**)



5 A una solución de 6-cloro-3-metoxipirazin-2-amina (**61**; 2 g, 12,53 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) se añadió gota a gota tribromoborano (3,14 g, 12,53 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió MeOH y la mezcla se disolvió en agua. La solución se ajustó a pH 8-9 con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 3-amino-5-cloropirazin-2-ol (**62**; 0,9 g, 50% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ : 145,55.

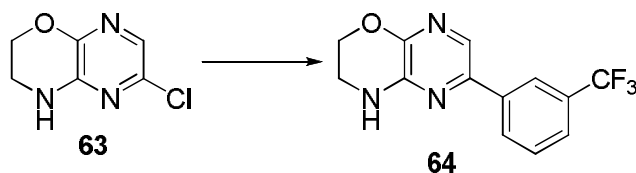
Etapa 4. 6-cloro-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**63**)



10 A una solución de 3-amino-5-cloropirazin-2-ol (**62**; 0,9 g, 6,18 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (1,16 g, 6,18 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,71 g, 12,37 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se disolvió en agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener 6-cloro-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**63**; 0,8 g, 75% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ : 171,58; encontrado: 173 [M+H].

15

Etapa 5. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**64**)

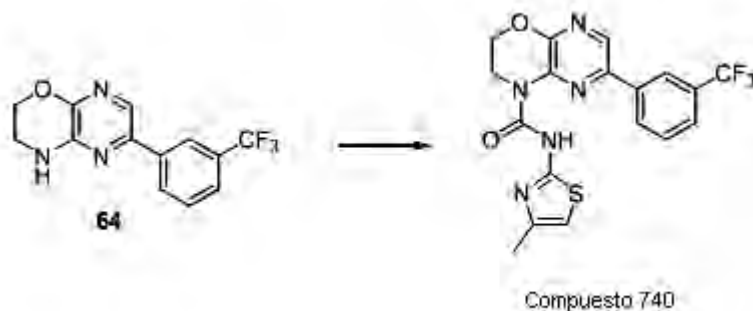


20 Se añadió ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (886 mg, 4,66 mmol) a una solución de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**63**; 0,8 g, 4,66 mmol) en dioxano/agua 4:1 (25 ml). La mezcla se desoxigenó a vacío y se volvió a llenar con nitrógeno. Después de agitar la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 30 min, se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (539 mg, 0,466 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,29 g, 9,32 mmol). La solución se calentó a  $100^\circ\text{C}$  hasta completarse la reacción. La mezcla de la reacción después se extrajo con agua y la capa orgánica se secó y se concentró para producir un aceite bruto que se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**64**; 0,35 g, 27% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 281,23; encontrado: 282 [M+H].

25

Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 6-aril-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 6. Síntesis de N-(4-metiltiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 740)

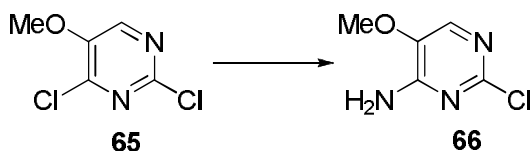


- 5 A una solución de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina (**64**; 100 mg, 0,356 mmol) y trietilamina (126 mg, 1,245 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (52,8 mg, 0,178 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se añadió 4-metiltiazol-2-amina (122 mg, 1,067 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-(4-metiltiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 740**; 40 mg, 27% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 421,08; encontrado 422 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de N-sustituido-6-aryl-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo la 4-metiltiazol-2-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a  $50^\circ\text{C}$ .

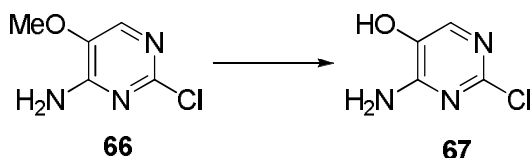
- 15 Ejemplo 15. Preparación de N-(4-metiltiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 709)

Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (**66**)



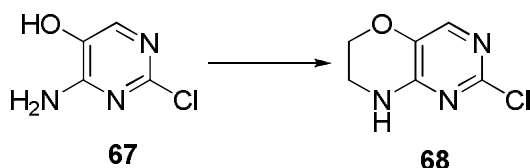
- 20 A la 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (**65**; 9,8 g, 55 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió hidróxido de amonio al 25% (25 ml). La mezcla resultante de reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 21 h en un tubo sellado. Después de enfriar, el disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (**66**; 8,31 g, 95% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ : 159,57.

Etapa 2. Síntesis de 4-Amino-2-cloropirimidin-5-ol (**67**)



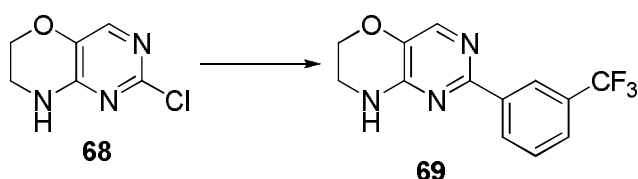
- 25 A una solución de 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (**66**; 8,3 g, 52 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 L) se añadió tribromuro de boro (75 ml) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. MeOH se añadió cuidadosamente hasta que la solución fuera homogénea. El disolvente se separó a vacío, y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las capas orgánicas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-amino-2-cloropirimidin-5-ol (**67**; 4,1 g, 54% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ : 145,55.

Etapa 3. Síntesis de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (68)



5 La 4-amino-2-cloropirimidin-5-ol (**67**; 3,75 g, 25,8 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2500 ml) junto con 1,2-dibromoetano (4,85 g, 25,8 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,68 g, 77,4 mmol). La mezcla resultante de la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El sólido en la mezcla se separó por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**68**; 3,18 g, 72% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ : 171,58; encontrado 173 [M+H].

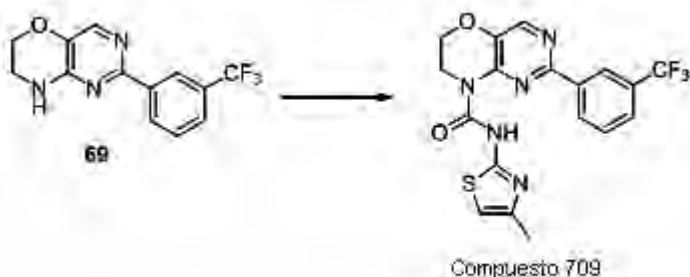
Etapa 4. Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (69)



10 Se añadieron 2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**68**; 1,41 g, 8,22 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (1,87 g, 9,86 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (475 mg, 0,411 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,09 g, 19,7 mmol) y dioxano/agua (4:1, 35 ml) a un tubo sellado y se cargó con nitrógeno. Después la mezcla se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 12 horas. Después de enfriar, se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y la mezcla se pasó por una almohadilla de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1:15) para proporcionar 2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**69**; 1,20 g, 52% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 281,23; encontrado 282[M+H].

Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina sustituyendo el ácido borónico apropiado por el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico.

20 Etapa 5. Síntesis de N-(4-metiltiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 709)

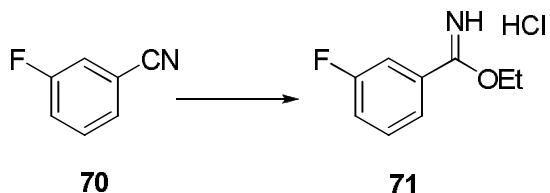


25 A una solución de 2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (84 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (**69**; 106 mg, 1,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se añadió trifosgeno (44,5 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se añadió 4-metiltiazol-2-amina (103 mg, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-(4-metiltiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (**Compuesto 709**; 56 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 421,08; encontrado 422 [M+H].

30 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de N-sustituido-2-aril-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida sustituyendo la 4-metiltiazol-2-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2-aril-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a  $50^\circ\text{C}$ .

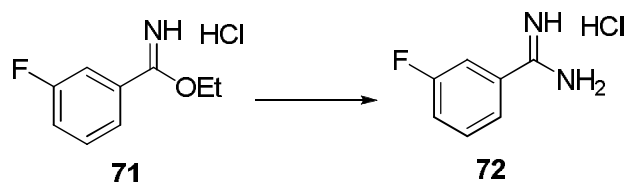
Ejemplo 16. Preparación de 4-(dimetilamino)-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-4-il)-6H-pirrido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 736)

Etapa 1. Síntesis de hidrocloreto de 3-fluorobencimidato de etilo (71)



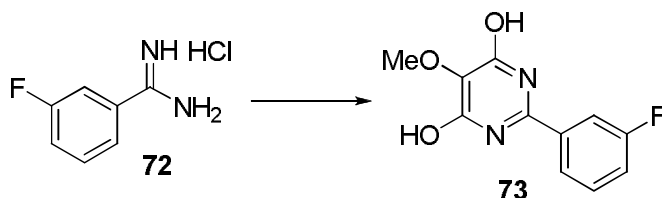
- 5 Una solución de 3-fluorobenzonitrilo (**70**; 20,0 g, 165 mmol) y EtOH (50 ml) y se enfrió con un baño de hielo. Se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución hasta saturación y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter frío para obtener el hidrocloreto de 3-fluorobencimidato de etilo como un sólido (**71**; 33,5 g, 99% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_9H_{10}FNO \cdot HCl$ : 203,64.

Etapa 2. Síntesis de hidrocloreto de 3-fluorobencimidamida (72)



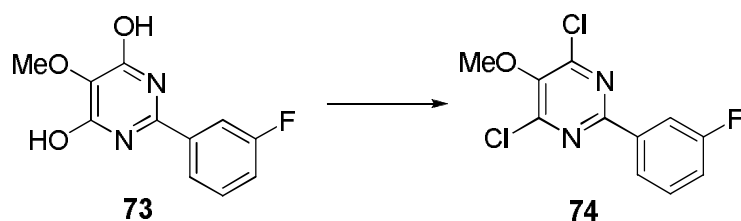
- 10 Una solución de hidrocloreto de 3-fluorobencimidato de etilo (**71**; 33,5g, 164 mmol) en (150 ml) de EtOH se enfrió de -5 a -10°C. El Se burbujeó amoniaco gaseoso para saturar la solución y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter frío para proporcionar hidrocloreto de 3-fluorobencimidamida (**72**; 27,2 g, 95% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_7H_7FN_2 \cdot HCl$ : 138,14.

15 Etapa 3. Síntesis de 2-(3-Fluorofenil)-5-metoxipirimidina-4,6-diol (73)



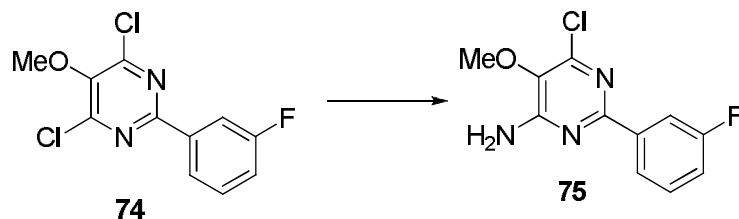
- 20 Se añadió sodio (2,05 g 89,3 mmol) a metanol anhidro (60 ml) a 0°C. Después de que el sodio se disolviera completamente, se añadió hidrocloreto de 3-fluorobencimidamida (**72**; 5,0 g, 28,8 mmol) a la solución fría. Después se añadió gota a gota 2-metoximalonato de dimetilo (4,67 g, 28,8 mmol) durante 30 min a 0° C. La mezcla resultante de la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, la solución se neutralizó con HCl. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-4,6-diol (**73**; 3,57 g, 53% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_9FN_2O_3$ : 236,20.

Etapa 4. Síntesis de 4,6-Dicloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidina (74)



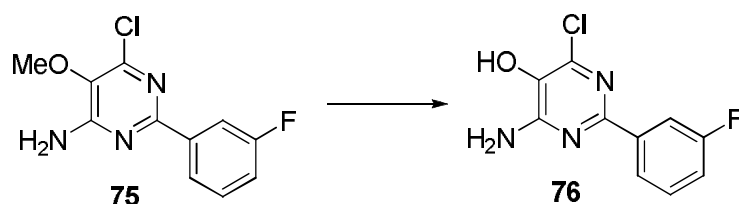
- 25 Una solución de 2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-4,6-diol (**73**; 3,57 g, 15,1 mmol) en  $POCl_3$  (20 ml) se calentó a reflujo durante 22 horas. El  $POCl_3$  en exceso se separó a vacío y el residuo se repartió entre agua y  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para obtener 4,6-dicloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidina (**74**; 4,10 g, 99% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_7Cl_2FN_2O$ : 273,09.

Etapa 5. Síntesis de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidin-4-amina (75)



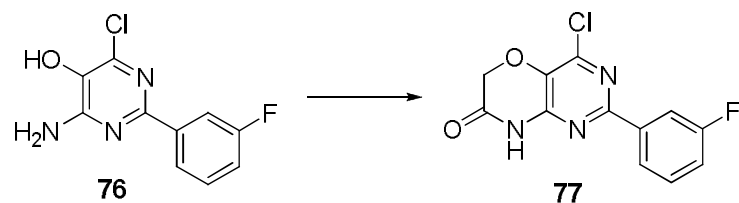
5 Se calentaron 4,6-dicloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidina (**74**; 4,1 g, 15 mmol) e hidróxido amónico al 25% (50 ml) a 100°C durante 21 h en un tubo sellado. Después de enfriar, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidin-4-amina (**75**; 2,7 g, 71% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_9ClFN_3O$ : 253,66.

Etapa 6. Síntesis de 4-Amino-6-cloro-2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-ol (76)



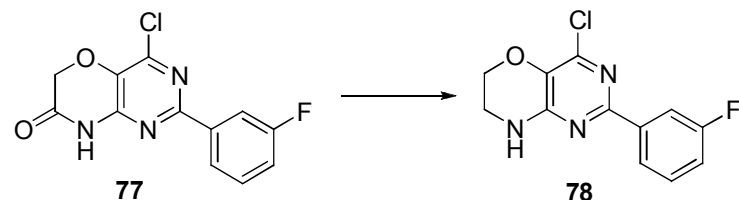
10 A una solución de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-5-metoxipirimidin-4- (**75**; 2,7 g, 10,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro (10,2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió MeOH cuidadosamente hasta que la solución fue homogénea. El disolvente se separó a vacío, y se añadió solución acuosa de  $NaHCO_3$ . La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-amino-6-cloro-2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-ol (**76**; 1,07 g, 42% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_7ClFN_3O$ : 239,63.

15 Etapa 7. Síntesis de 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona (77)



20 Se disolvió 4-amino-6-cloro-2-(3-fluorofenil)pirimidin-5-ol (**76**; 5,3 g, 22,1 mmol) en THF (2200 ml) junto con  $K_2CO_3$  (15,2 g, 110 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (2,50 g, 22,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona (**77**; 3,4 g, 55% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_7ClFN_3O_2$ : 279,65.

Etapa 8. Síntesis de 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (78)

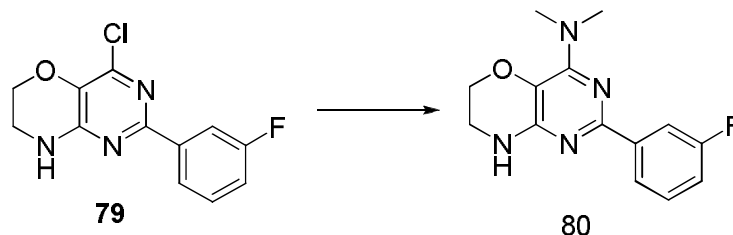


25 A una solución de 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona (**77**; 3,4 g, 12,1 mmol) en THF (40 ml) se añadió  $BH_3 \cdot Me_2S$  (12,4 ml, 121 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añadió gota a gota metanol (8 ml) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**78**; 2,16 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_9ClFN_3O$ : 265,67.

30

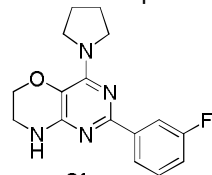


Etapa 9. Síntesis de 2-(3-Fluorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina (**79**)



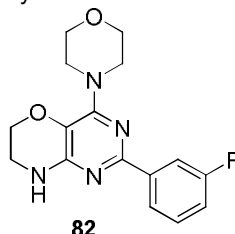
Una mezcla de 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**79**; 550 mg, 2,07 mmol), solución de dimetilamina al 33% (35 ml) en dioxano (70 ml) se calentó a 90°C durante 24 h en un tubo sellado. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina. (**80**; 420 mg, 74% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O: 274,29, encontrado 275.

El protocolo general descrito antes se usó para sintetizar el análogo 2-(3-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-6H-



pirimido[5,4-b][1,4]oxazina **81**

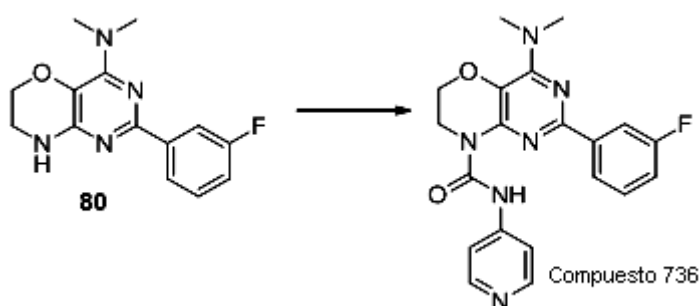
sustituyendo la dimetilamina por pirrolidina, y 2-(3-fluorofenil)-4-



10 morfolin-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina **82**

sustituyendo la dimetilamina por morfolina.

Etapa 10. Síntesis de 4-(dimetilamino)-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 736)

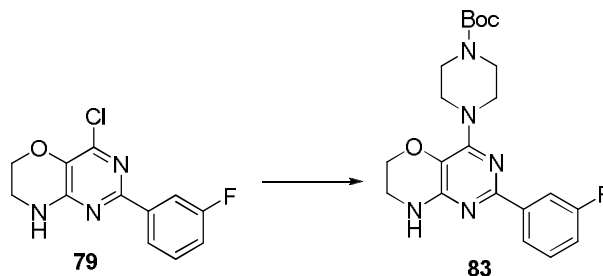


15 A una solución de 2-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina (**80**; 90 mg, 0,328 mmol) y trietilamina (116 mg, 1,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió trifosgeno (49 mg, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se añadió piridin-4-amina (93 mg, 0,984 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(dimetilamino)-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida. (**Compuesto 736**; 24 mg, 19% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 394,16; encontrado 395 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 4-sustituido-2-aril-N-sustituido-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida sustituyendo la piridin-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2-aril-sustituido-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-amina en la presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

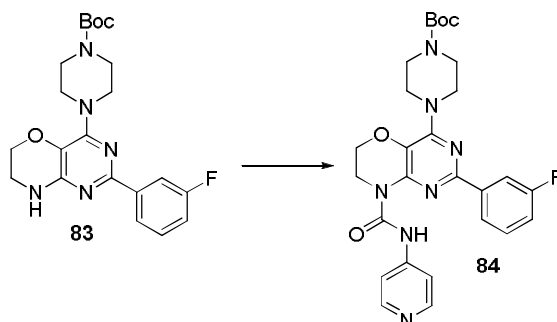
Ejemplo 17. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 738)

Etapa 1. Síntesis de 4-(2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (83)



5 Se añadieron 4-cloro-2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (**79**; 550 mg, 2,07 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,7 g, 41,4 mmol) y dioxano (100 ml) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 24 h. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**83**; 540 mg, 63% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{21}H_{26}FN_5O_3$ : 415,46.

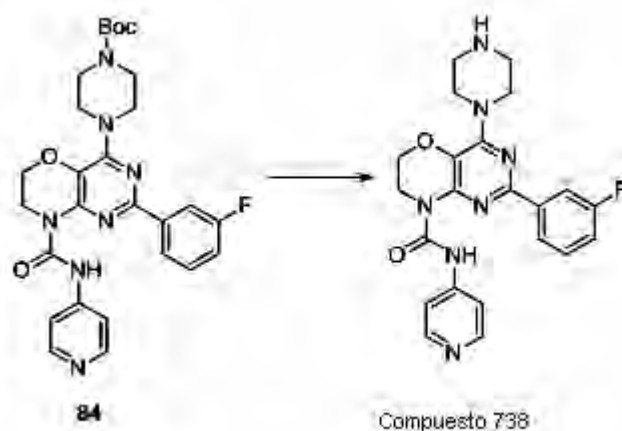
Etapa 2. Síntesis de 4-(2-(3-fluorofenil)-8-(piridin-4-ilcarbamoil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (84)



15 A una solución de 4-(2-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**83**; 120 mg, 0,289 mmol) y trietilamina (102 mg, 1,01 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (7 ml) se añadió trifosgeno (43 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió piridin-4-amina (82 mg, 0,867 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(2-(3-fluorofenil)-8-(piridin-4-ilcarbamoil)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. (**84**; 85 mg, 55% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{27}H_{30}FN_7O_4$ : 535,57.

25 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 4-aril-8-sustituido-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)sustituido-1-carboxilato sustituyendo la piridin-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 4-aril-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)sustituido-1-carboxilato en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

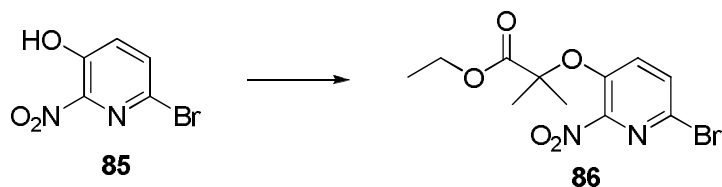
Etapa 3. Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (Compuesto 738)



Se añadió 4-(2-(3-fluorofenil)-8-(piridin-4-ilcarbamoyl)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**84**; 85 mg, 0,159 mmol) a HCl 1 N (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(3-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-8(7H)-carboxamida (**Compuesto 738**; 0 mg, 58% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 435,18; encontrado 436 [M+H].

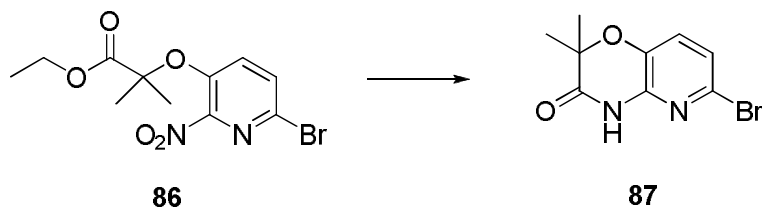
Ejemplo 18. Preparación de 2,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 560)

Etapa 1. Síntesis de 2-((6-bromo-2-nitropiridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo (**86**)



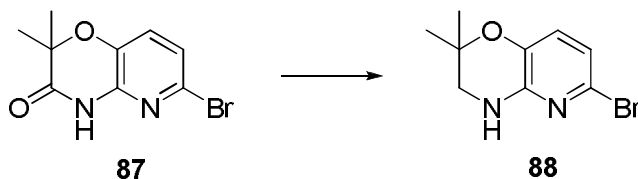
Una mezcla de 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (**85**; 3,28 g, 15 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (3,51 g, 18 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron con cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc para proporcionar 2-((6-bromo-2-nitropiridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo (**86**; 1,3 g, 36%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 333,14.

Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**87**)



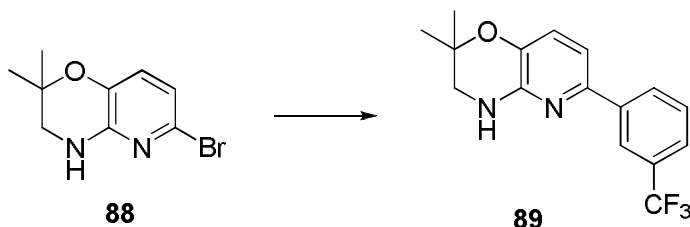
Una mezcla de 2-((6-bromo-2-nitropiridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo (**86**; 5,5 g, 17,2 mmol) y polvo de hierro (5,2 g, 92 mmol) en HOAc (50 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. La solución caliente se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El residuo se trató con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron para dar 6-bromo-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**87**; 4,1 g, 92%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 257,08.

Etapas 3. Síntesis de 6-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (88)



Una solución de 6-bromo-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**87**; 4,4 g, 17,1 mmol) y  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (2,5 M en THF, 64 ml, 160 mmol) se calentó a temperatura de reflujo 24 h. Después de enfriar, se añadió MeOH (10 ml) en porciones a la solución y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción después se concentró, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 6-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**88**; 2,5g, 57%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ : 243,10; encontrado 245 [M+H].

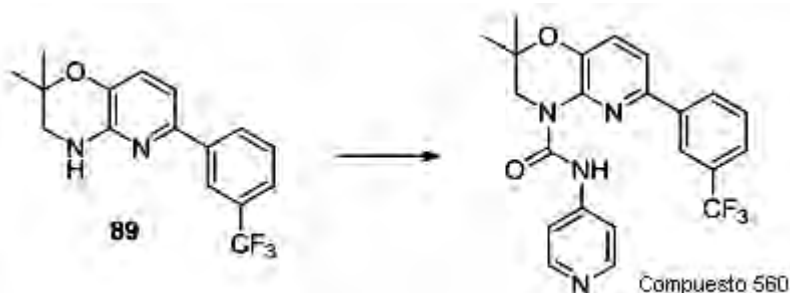
10 Etapas 4. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (89)



Una mezcla del compuesto 6-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**88**; 1,0 g, 4,11 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (1,2 g, 6,17 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (250 mg, 0,21 mmol) y carbonato de cesio (2,7 g, 8,22 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100°C durante 18 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo oscuro, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar 2,2-dimetil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**89**; 1,13 g, 89%) como un sólido blanquecino. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 308,30; encontrado 309 [M+H].

Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2,2-dimetil-6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido borónico adecuado.

20 Etapas 5. Síntesis de 2,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 560)

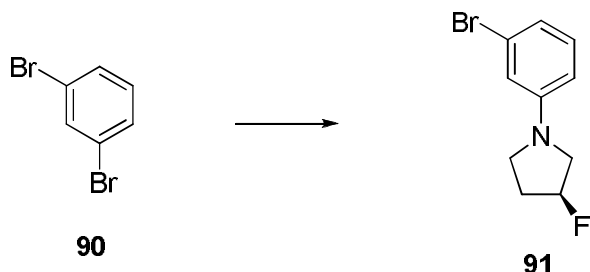


A una solución de 2,2-dimetil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**89**; 100 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se añadió trifosgeno (48 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió piridin-4-amina (92 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar 2,2-dimetil-N-(piridin-4-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 560**; 40 mg, 29%). EM (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : 428,15; encontrado: 429 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2,2-dimetil-N-sustituido-6-aryl-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo la piridin-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2,2-dimetil-6-aryl-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C

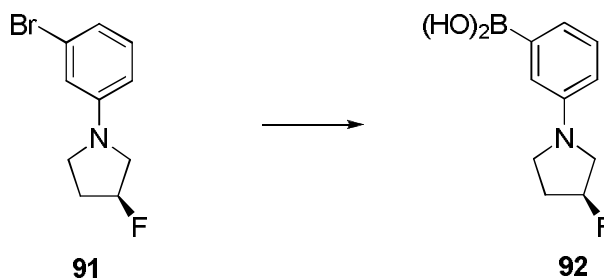
Ejemplo 19. Preparación de (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 660)

Etapa 1. Síntesis de (S)-1-(3-bromofenil)-3-fluoropirrolidina (91)



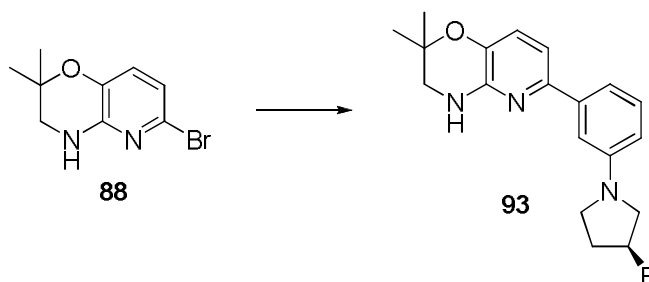
5 A una solución de 1,3-dibromobenceno (**90**; 5 g, 21,20 mmol) e hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (2,93 g, 23,31 mmol) en tolueno (100 ml) se añadieron BINAP (1,32 g, 2,12 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,97 g, 1,06 mmol), y C<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,93 g, 50,9 mmol). La reacción se agitó a 121°C durante 10 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar (S)-1-(3-bromofenil)-3-fluoropirrolidina (**91**; 3,5 g, 68%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrFN: 244,10.

10 Etapa 2. Síntesis de ácido de (S)-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)borónico (92)



15 A una solución de (S)-1-(3-bromofenil)-3-fluoropirrolidina (**91**; 3,5 g, 14,34 mmol) en THF (70 ml) se añadió *N*-BuLi (solución 2,5 M en hexano, 12 ml, 28,68 mmol) a -78°C, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se añadió gota a gota trimetilborato (1,79 g, 17,21 mmol). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 30 min adicionales, se añadió MeOH y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar ácido (S)-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)borónico (**92**; 940 mg, 31%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BFNO<sub>2</sub>: 209,03; encontrado: 210 [M+H].

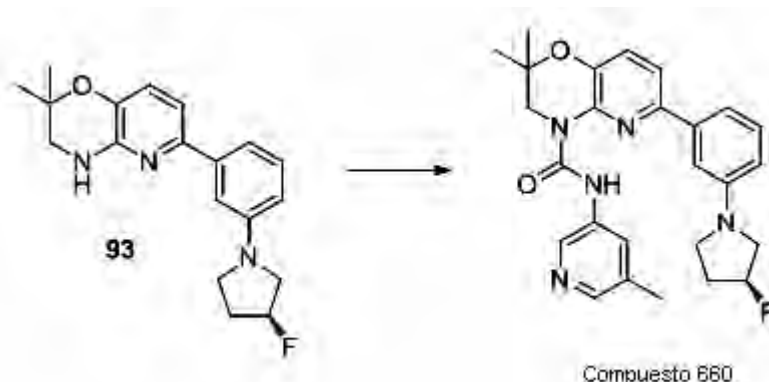
Etapa 3. Síntesis de (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (93)



20 Una mezcla del compuesto 6-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**88**; 350 mg, 1,44 mmol), ácido (S)-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)borónico (330 mg, 1,58 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg, 0,072 mmol) y carbonato de cesio (0,94 g, 2,88 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se agitó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc:éter de petróleo, para proporcionar (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**93**; 290 mg, 62%). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O: 327,40; encontrado: 328 [M+H].

25

Etapa 4. Síntesis de (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 660)

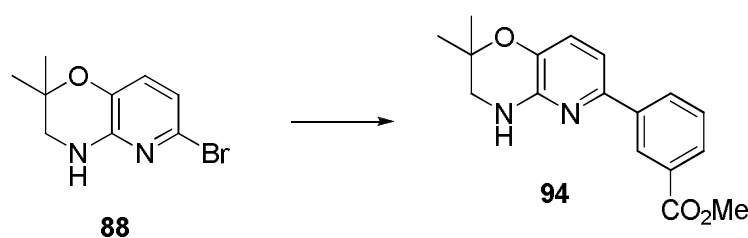


5 A una mezcla de (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**93**; 65 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (61 mg, 0,6 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifosgeno (24 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió 5-metilpiridin-3-amina (43 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción después se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía para dar (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida  
10 (**Compuesto 660**; 34 mg, 31%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $C_{26}H_{28}FN_5O_2$ : 461,22; encontrado: 462 [M+H].

La (R)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 701) se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito antes para la (S)-6-(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida,  
15 comenzando a partir del hidrocloreuro del enantiómero (S)-3-fluoropirrolidina

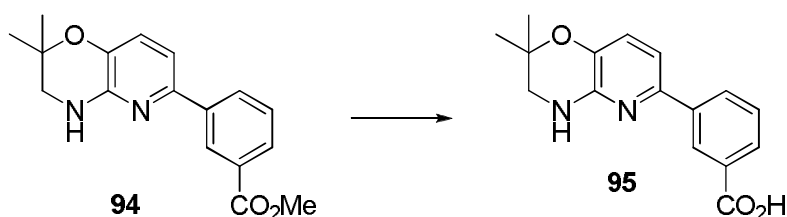
Ejemplo 20. Preparación de 2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 629)

Etapa 1. Síntesis de 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoato de metilo (**94**)



20 En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 6-bromo-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**88**; 1,5 g, 6,2 mmol), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1,45 g, 8,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (260 mg, 0,31 mmol), y carbonato de cesio (4,0 g, 12,34 mmol) en dimetoxietano (50 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc:éter de petróleo, para dar el 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoato de metilo (**94**; 1,7 g, 92%) como un sólido amarillo. MS  
25 (ESI) calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ : 298,34.

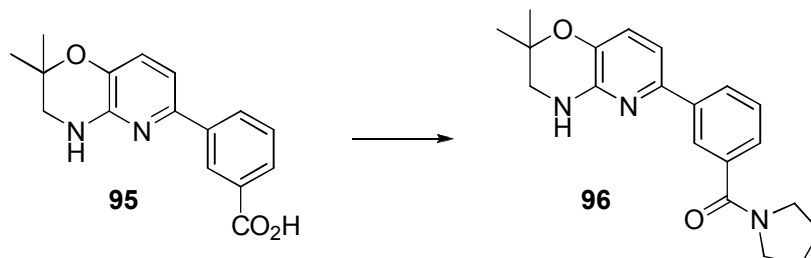
Etapa 2. Síntesis de ácido metil 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoico (**95**)



A la solución del compuesto 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoato de metilo (**94**; 700 mg, 2,35 mmol) en la mezcla de disolvente MeOH:THF:H<sub>2</sub>O (5 ml:5 ml:3 ml) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (200 mg, 4,7

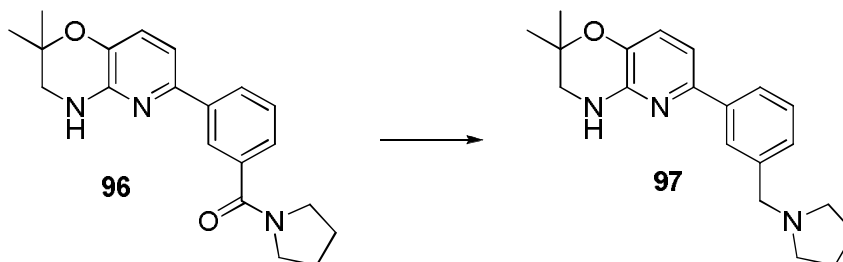
mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (25 ml), y el pH se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtró y se secó para dar ácido metil 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoico (**95**; 0,59 g, 84%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{16}N_2O_3$ : 284,31.

5 Etapa 3. Síntesis de 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona (**96**)



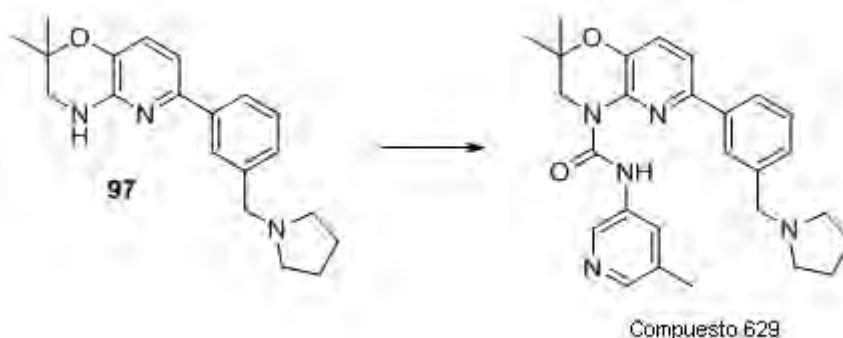
El ácido metil 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoico (**95**; 0,59 g, 2,1 mmol), pirrolidina (300 mg, 4,2 mmol), y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (1,6 g, 4,2 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml). Después se añadió diisopropiltilamina (0,8 ml, 4,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua y salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc:éter de petróleo para dar 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona (**96**; 0,49 g, 72%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{23}N_3O_2$ : 337,42; encontrado: 338 [M+H].

15 Etapa 4. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**97**)



Una mezcla de 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona (**96**; 0,49 g, 1,45 mmol) y  $BH_3 \cdot Me_2S$  (10 M en THF, 1,5 ml, 15 mmol) en THF (7,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después de enfriar, se añadió MeOH (10 ml) a la solución y se continuó el reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH: $CH_2Cl_2$ , para dar 2,2-dimetil-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**97**; 0,36 g, 76%) como un semisólido. MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{25}N_3O$ : 323,43; encontrado: 324 [M+H].

Etapa 5. Síntesis de 2,2-dimetil-N-(5-metilpiridin-3-il)-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 629)



A una solución de 2,2-dimetil-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (**97**; 50 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifosgeno (19 mg, 0,062 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió 5-metilpiridina-3-amina (25 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía para dar 2,2-dimetil-N-

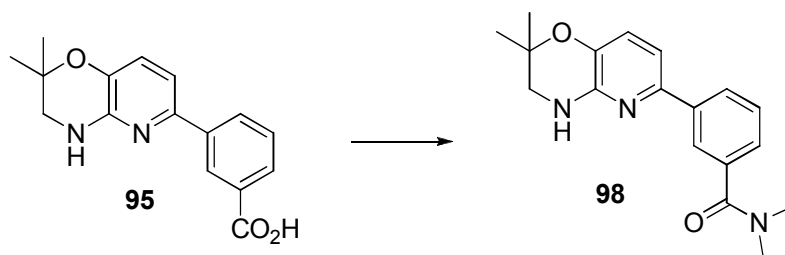
(5-metilpiridin-3-il)-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 629**; 15 mg, 20%). MS (ESI) calculado para  $C_{27}H_{31}N_5O_2$ : 457,25; encontrado: 458 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2,2-dimetil-N-sustituido-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo la 5-metilpiridina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2,2-dimetil-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

#### Ejemplo 21

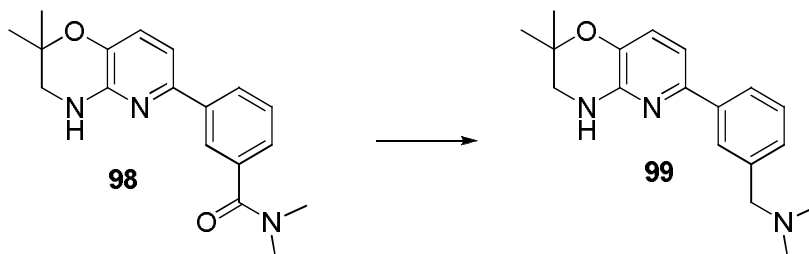
Preparación de 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 677**)

Etapa 1. Síntesis de 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida (**98**)



El ácido metil 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)benzoico (0,50 g, 1,74 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (**95**; 710 mg, 8,71 mmol), y HATU (1,3 g, 3,42 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). Después se añadió diisopropiletilamina (562 mg, 4,36 mmol) y se agitó a 30°C durante la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua y salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc:éter de petróleo para dar 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida (**98**; 493 mg, 90%). MS (ESI) calculado para  $C_{18}H_{21}N_3O_2$ : 311,38; encontrado: 312 [M+H].

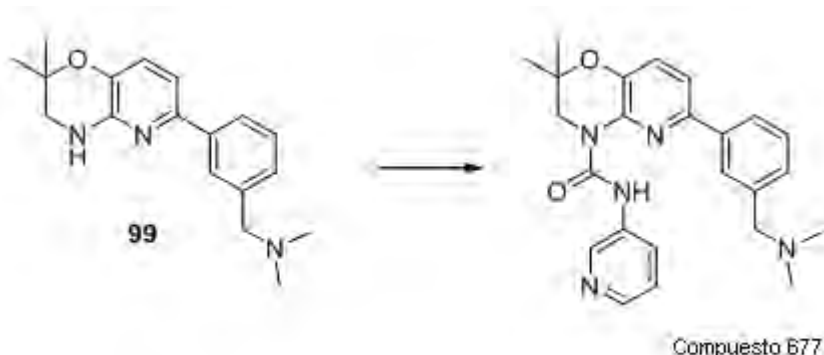
Etapa 2. Síntesis de 1-(3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (**99**)



Una mezcla de 3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida (**98**; 0,49 g, 1,56 mmol) y  $BH_3 \cdot Me_2S$  (10 M en THF, 1,56 ml, 15,6 mmol) en THF (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después de enfriar, se añadió MeOH a la solución y se continuó el reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH: $CH_2Cl_2$ , para dar 1-(3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (**99**; 0,2 g, 43%). MS (ESI) calculado para  $C_{18}H_{23}N_3O$ : 297,39; encontrado: 298 [M+H].

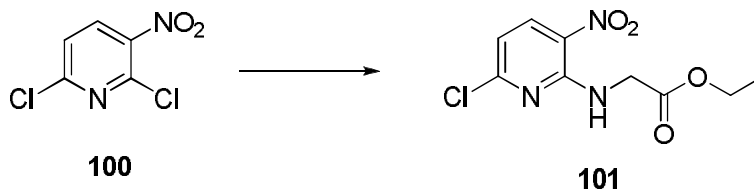


Etapa 3. Síntesis de 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (Compuesto 677)



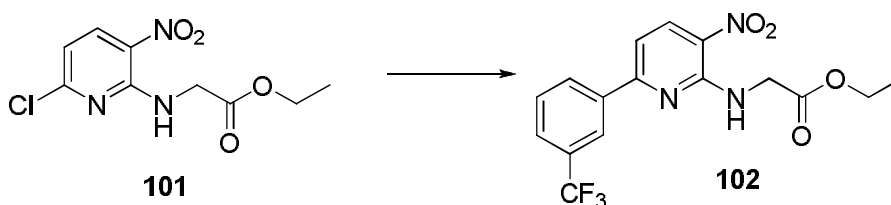
- 5 A una solución de 1-(3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina (99; 50 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (50 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifosgeno (18 mg, 0,062 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió piridin-3-amina (42 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de la reacción se purificó por cromatografía para dar 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2-dimetil-N-(piridin-3-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida (**Compuesto 677**; 15 mg, 23%). MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{27}N_5O_2$ : 417,22; encontrado: 418 [M+H].
- 10 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2-dimetil-N-sustituido-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxamida sustituyendo la piridin-3-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 1-(3-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) a temperatura ambiente a 50°C.
- 15 Ejemplo 22. Preparación de sal de trifluoroacetato de 1-metil-2-oxo-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida – (Compuesto 520)

Etapa 1. Síntesis de 2-(6-cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)acetato de etilo (101)



- 20 Se preparó según un procedimiento similar de la bibliografía en *Bioorganic and Med. Chem. Letters*, **2006**, *16*, 839-844. En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (**100**; 50g, 259 mmol) y 2-aminoacetato de etilo (29,34 g, 285 mmol), N,N-diisopropiletilamina (100,43 g, 777 mmol) en N,N-dimetilformamida (~0,1 M de 2,6-dicloro-3-nitropiridina) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, el progreso de la reacción se vigiló por TLC. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se
- 25 concentraron a vacío para dar un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna para dar 2-(6-cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)acetato de etilo (**101**; 42 g de 50 g de material de partida, 66%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $C_9H_{10}ClN_3O_4$  (m/z) 259,65.

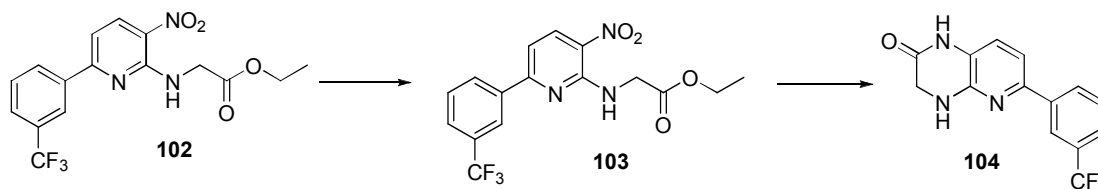
Etapa 2. Síntesis de 2-(3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-ilamino)acetato de etilo (102)



- 30 En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de 2-(6-cloro-3-nitropiridin-2-ilamino)acetato de etilo (**101**; 25 g, 93 mmol), ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (19,6 g, 111,6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,8 g, 4,65 mmol) y carbonato de cesio (66 g,

186 mmol) en 500 ml de 1,2-dimetoxietano y 32 ml de agua se agitó a 65°C durante 2 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar un residuo oscuro, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo=1:10 para proporcionar 2-(3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-ilamino)acetato de etilo (**102**; 31g, 93,5%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_4$  (m/z) 369,30.

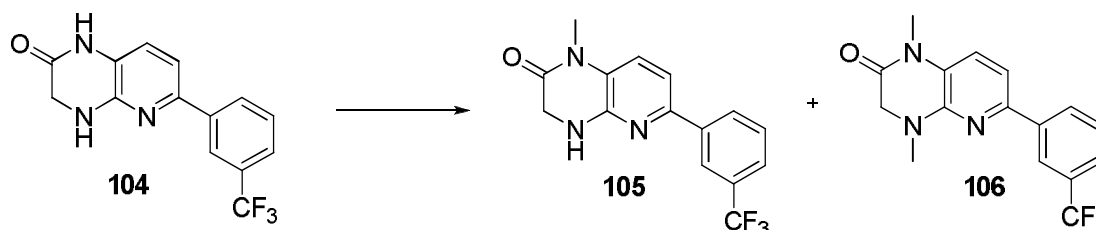
5 Etapa 3. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**104**)



Una suspensión de 2-(3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-ilamino)acetato de etilo (**102**; 31 g, 9,54 mmol) y 3,0 g de Pd-C húmedo (húmedo, 50%) en 300 ml de metanol se hidrogenó en atmósfera de  $H_2$  a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. El catalizador negro se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 2-(3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-ilamino)acetato de etilo, sólido blanquecino bruto (**103**; 35,6 g.), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

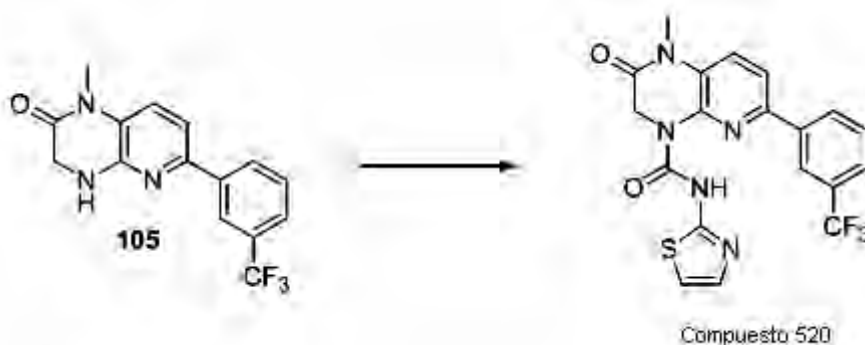
Después se disolvió 2-(3-nitro-6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-ilamino)acetato (**103**; 35,6 g) en 300 ml de EtOH y se agitó a reflujo durante 22 h. El disolvente se separó en presión reducida y el residuo se cargó en cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo/éter de petróleo =1:8 como eluyente para dar la 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**104**; 23g, 83%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{10}F_3N_3O$  (m/z) 293,24, encontrado 294 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**105**)



Se añadió hexametildisilazida de sodio, (NaHMDS) (53,4 ml, 40% en THF, 103,2 mmol) a una solución de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**104**; 25,2 g, 86,0 mmol) en 400 ml de THF seco a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. Se añadió  $CH_3I$  a la solución negra rojiza y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de solución saturada de  $NH_4Cl$  y 500 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (300 ml X 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron, se concentraron para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**105**; 13,8 g, 52%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{12}F_3N_3O$  (m/z) 307,27, encontrado 308 [M+H].

Etapa 5. Síntesis de sal de trifluoroacetato de 1-metil-2-oxo-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida (Compuesto 520)

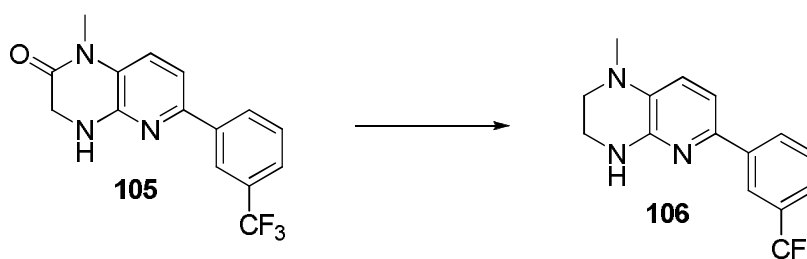


Se preparó según un procedimiento de la bibliografía, Gool et al. *Tet Lett*, 2008, 49, 7171-7173. La 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona **105** y 2-aminotiazol se sometieron a las condiciones

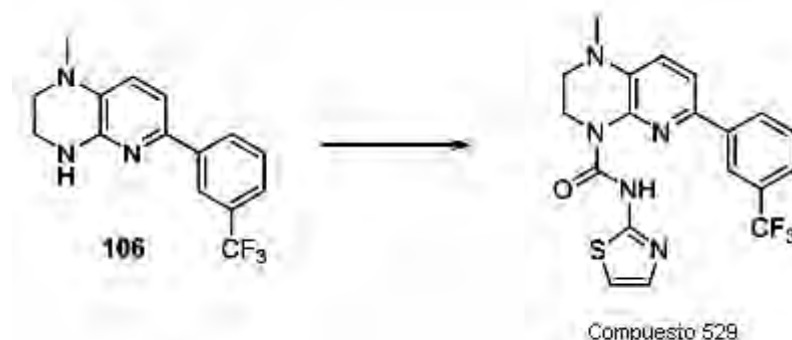
generales de formación de urea resumidas en la presente memoria y se purificaron por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA para proporcionar 1-metil-2-oxo-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida como la sal de TFA (**Compuesto 520**; 59,6 mg, 33%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2S \cdot C_2HO_2F_3$  (m/z) 547,43, encontrado 434 [M+H].

- 5 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 1-metil-2-oxo-N-sustituido-6-aryl-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida sustituyendo la amina apropiada por 2-amino-tiazol. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 1-metil-6-aryl-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) a temperatura ambiente a 50°C.
- 10 Ejemplo 23. Preparación de sal de TFA de 1-metil-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida (Compuesto 529)

Etapa 1. Síntesis de 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (106)



- 15 Una solución de 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (**105**; 8,8 g, 28,6mmol) y de 9-BBN (32,21 g, 132 mmol) en 265 ml de THF se agitó a reflujo durante 4 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un producto oleoso (6,4 g, 81%). Después este producto bruto se trituró con éter de petróleo puro para dar 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (**106**; 2,8 g, 35%) como un sólido blanco y 3,3 g de aceite bruto contaminado con 9-BBN (42%). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{14}F_3N_3$ (m/z) 293,29, encontrado 294 [M+H].
- 20 Etapa 2. Síntesis de sal de TFA de 1-metil-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida (Compuesto 529)



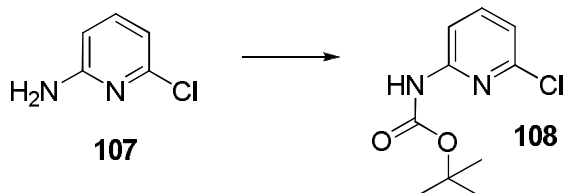
- 25 Se preparó según un procedimiento similar de la bibliografía, Gool et al. *Tet Lett*, 2008, 49, 7171-7173. La 1-metil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina **106** y 2-aminotiazol se sometieron a las condiciones generales descritas antes y se purificaron por HPLC eluyendo con MeOH y 0,1% de TFA para proporcionar 1-metil-N-(tiazol-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida como la sal de TFA (Compuesto 529; 72,4 mg, 39%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2S \cdot C_2HO_2F_3$  (m/z) 547,43, encontrado 434[M+H].

- 30 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 1-metil-N-sustituido-6-aryl-2,3-dihidropirido[2,3-b]pirazina-4(1H)-carboxamida sustituyendo el 2-aminotiazol por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 1-metil-6-aryl-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) a temperatura ambiente a 50°C.

## Ejemplo 24

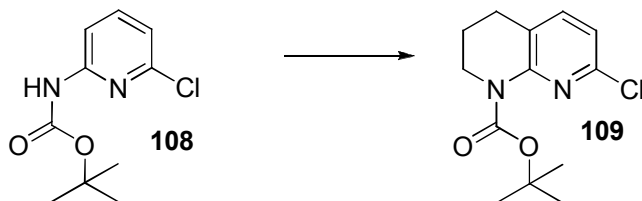
Preparación de N-(5-metilpiridin-3-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 585)

Etapas 1. Síntesis de 6-cloropiridin-2-il-carbamato de terc-butilo (108)



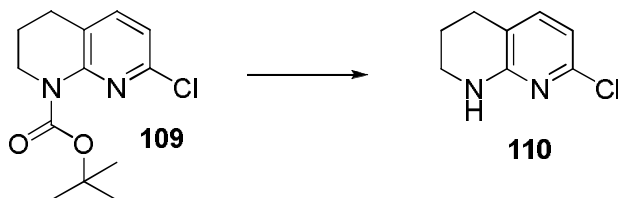
Se enfrió NaHMDS (351 ml, 0,7 mol) en THF (300 ml) a 0°C, se añadió una solución de 2-amino-6-cloropiridina (107; 40 g, 0,311 mol) en THF (300 ml), seguido por una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (68 g, 0,311 mol) en THF, asegurando que la temperatura interna permaneciera por debajo de 0°C. La mezcla resultante de la reacción se envejeció durante 1 h a temperatura ambiente y después se acidificó con cuidado a pH 3 por adición de ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas después se lavaron secuencialmente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron para proporcionar el producto bruto. Se trituraron con éter para producir el producto deseado 6-cloropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (108; 45 g, rendimiento 63,4%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z) 228,69.

Etapas 2. Síntesis de 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (109)



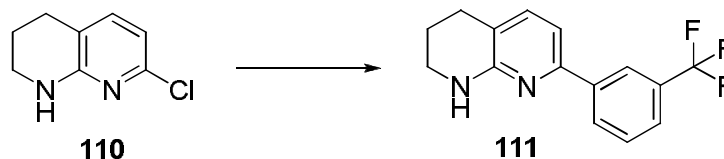
A una solución agitada de tetrametiletilendiamina (TMEDA) (63,84 g, 0,549 mol) en THF (600 ml) a -20 se añadió n-BuLi (220 ml, 0,549 moles, 2,5 M en hexanos) durante 10 min. La solución se agitó entre -20 y 10°C durante 30 min y posteriormente se enfrió a -78°C. Se añadió una solución de 6-cloropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (108; 57,0 g, 0,249 mol) en THF (300 ml) a lo largo de 15 min. La mezcla de reacción se envejeció durante 1 hora y después se añadió CuI (47,6g, 0,249 mol) en una porción. La mezcla de la reacción se dejó calentar a -10°C durante una hora. Se añadió 1-cloro-3-yodopropano (76,5g, 0,374 mol) puro a lo largo de un período de 1 min, se retiró el baño de refrigeración y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a reflujo durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron a través de una almohadilla corta de gel de sílice, se concentraron para proporcionar el producto bruto. Se trituró con éter para proporcionar 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (109; 43g, rendimiento 67%). MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z) 268,74.

Etapas 3. Síntesis de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (110)



Se añadió 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (109; 21 g, 0,078 mol) a CF<sub>3</sub>COOH (100 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EA. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> con cuidado hasta pH = 9. La capa acuosa se extrajo con EtOAc otra vez y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (110; 12,9 g, rendimiento 98%). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> (m/z) 168,62.

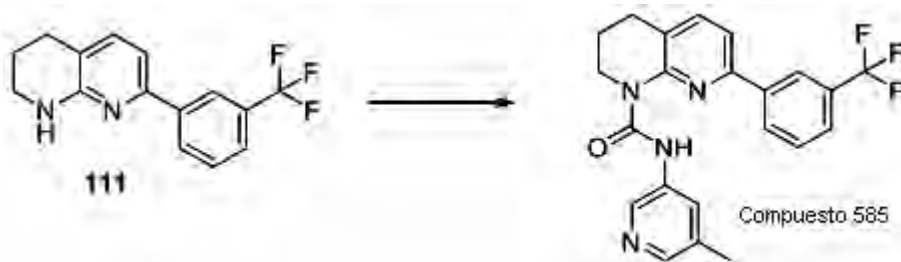
Etapa 4. Síntesis de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (111)



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**110**; 1,2 g, 7,12 mmol) en DME (40 ml) junto con, ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (2,03 g, 10,68 mmol),  $C_2CO_3$  (4,64 g, 14,24 mmol) y  $Pd(dppf) Cl_2$  (297 mg, 0,356 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $90^\circ C$  durante la noche. El sólido se filtró. La filtración después se diluyó con  $H_2O$  y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y después se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**111**; 1,25g, 63%). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{13}F_3N_2$  (m/z) 278,27.

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aril-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 5. Síntesis de N-(5-metilpiridin-3-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 585)



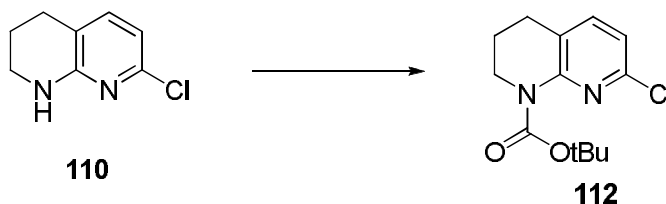
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**111**; 0,36 mmol, 1,0 eq) y TEA (0,15 ml, 1 mmol, 3,0 eq) en THF anhidro se añadió trifosgeno (43 mg, 0,144 mmol, 0,4 eq) en porciones. Después la mezcla antes mencionada se agitó a  $30^\circ C$  durante 30 min hasta que la 7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**111**) desapareció (vigilada por TLC). Se añadió 5-metilpiridin-3-amina (0,36 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a  $60^\circ C$  durante 18 horas. Se añadieron solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y diclorometano (10 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera, después se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC-prep para proporcionar N-(5-metilpiridin-3-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 585; 40 mg, 27%) como sólidos blancos. MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{19}F_3N_4O$  (m/z) 412,41.

El 7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de 3-(2,3-dihidroxipropoxi)fenilo (**Compuesto 641**) y (3-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)(7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metanona (**Compuesto 642**) se sintetizaron por rutas previamente descritas para los **Compuestos 562** y **518**.

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de N-sustituido-7-aril-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida sustituyendo la 5-metilpiridin-3-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 7-aril-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) a temperatura ambiente a  $50^\circ C$ .

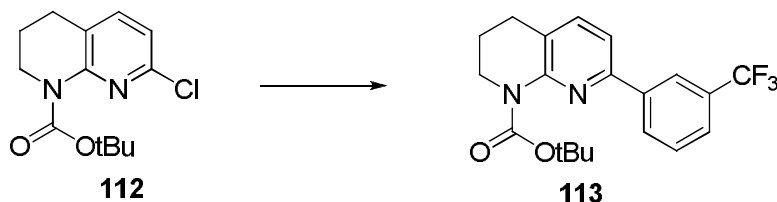
Ejemplo 25. Preparación de 4-oxo-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 719)

Etapa 1. Síntesis de 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (112)



La mezcla de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**110**; 6,0 g, 35,7 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (15,6 g, 71,4 mmol) y de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (13,1 g, 107,1 mmol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La TLC mostró que la reacción era completa y la mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró para dar 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**112**; 8,74 g, 91%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (m/z) 268,74.

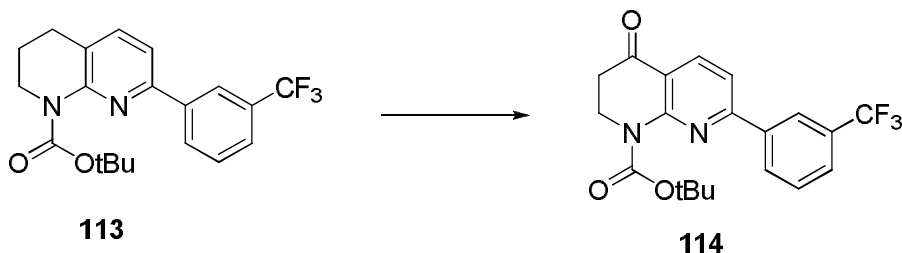
Etapa 2. Síntesis de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**113**)



La mezcla de 7-cloro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**112**; 7,74 g, 28,77 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (10,94 g, 57,54 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2,35 g, 2,88 mmol),  $\text{C}_2\text{CO}_3$  (18,72 g, 57,54 mmol) y dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (10/1, v/v) (165 ml) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante la noche en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluida con éter petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar 7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco (**113**; 9,63 g, 89% de rendimiento). EM (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 378,16.

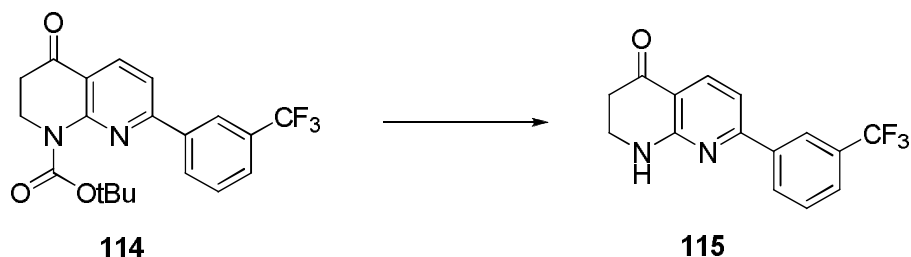
Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aril-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 3. Síntesis de 4-oxo-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**114**)



La mezcla de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**113**; 10,4 g, 27,51 mmol) y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (8,254 g, 68,78 mmol) en *t*-BuOH (38,5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (35,8 ml) se calentó a  $50^\circ\text{C}$ , después se añadió gota a gota  $\text{NaMnO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (40%) (55,02 g), manteniendo la temperatura por debajo de  $60^\circ\text{C}$ . Después de completarse la adición de permanganato, la reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 7 h (el tiempo de reacción se determinó por placa de TLC y LCMS). Después de completarse la reacción, se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  sólido con cuidado a la mezcla de reacción enfriada hasta que el color púrpura desapareció. La suspensión resultante se filtró para separar el dióxido de manganeso y el filtrado se extrajo con EtOAc ( $3 \times 100$  ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluida con éter de petróleo/acetato de etilo = 6/1) para dar 4-oxo-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (**114**; 8,0 g, 74% de rendimiento). EM (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : 392,13.

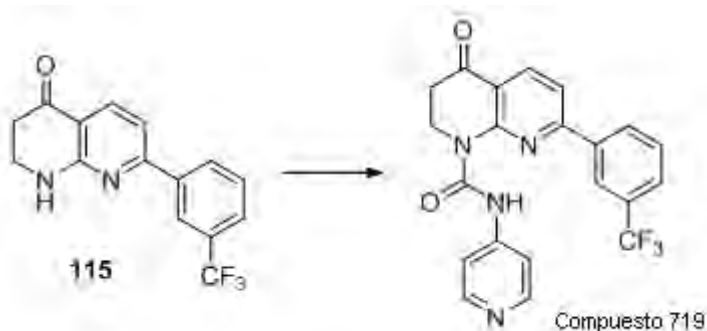
Etapa 4. Síntesis de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (**115**)



Se disolvió el 4-oxo-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**114**; 1,0 g, 2,55 mmol) en HCl/MeOH (10 ml, 3 N), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

reacción se concentró y se llevó a pH ~ 10 añadiendo solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (**115**; 0,85 g, 114% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 292,08; encontrado: 293 [M+H].

- 5 Etapa 5. Síntesis de 4-oxo-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 719)

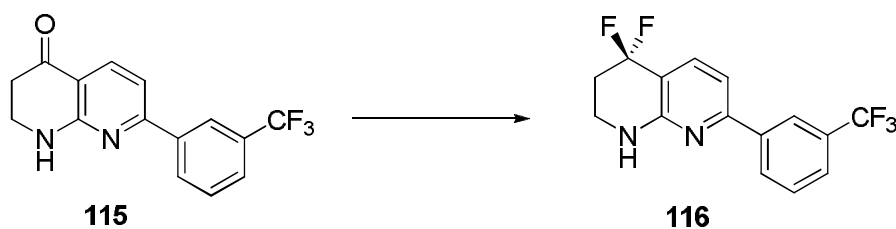


- 10 A una solución de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (**115**; 150 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió trifosgeno (152 mg, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió piridina-4-amina (144 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía para dar 4-oxo-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 719**; 15 mg, 7%). EM (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 412,11; encontrado: 413 [M+H].

- 15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 4-oxo-N-sustituido-7-aril-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida sustituyendo la 5-piridin-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 7-aril-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona en presencia de DIEA de temperatura ambiente a 50°C.

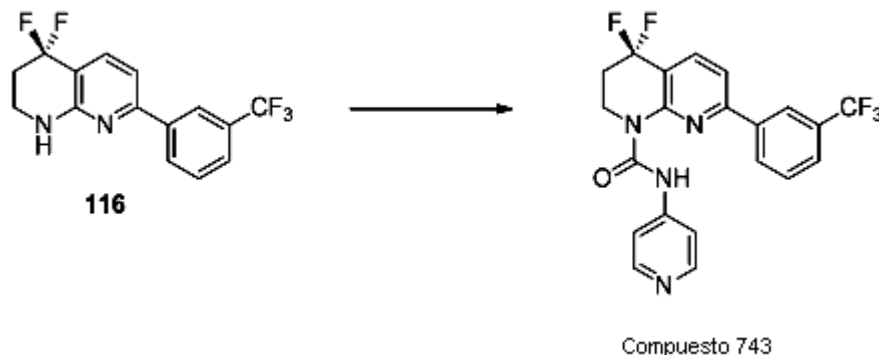
Ejemplo 26. 4,4-difluoro-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 743)

- 20 Etapa 1. Síntesis de 4,4-difluoro-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**116**)



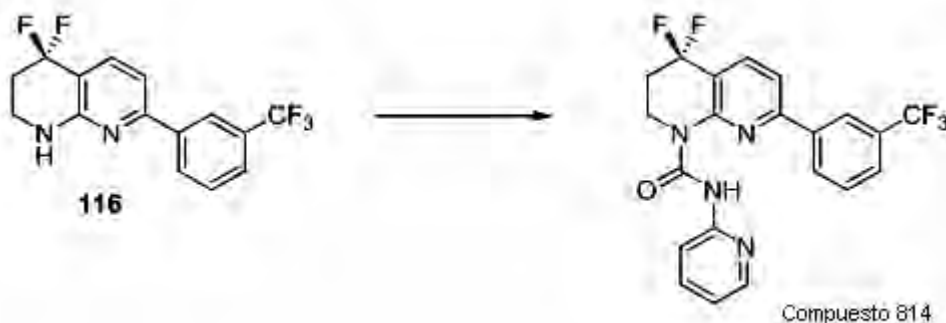
- 25 La 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (**115**; 1,46 g, 5 mmol) se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (10 ml), después se agitó a 30°C durante 3 días. La reacción se inactivó con agua (gota a gota), se extrajo con EtOAc (3×30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluida con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar 4,4-difluoro-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un sólido amarillo (**116**; 759 mg, 50% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>: 314,08; encontrado: 315 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de 4,4-difluoro-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 743)



5 Método A: A una mezcla de 4,4-difluoro-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**116**; 50 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió trietilamina en una porción (0,066 ml, 0,48 mmol) seguido de trifosgeno (19 mg, 0,064 mmol). La mezcla anterior se agitó a 30°C durante 1-2 horas y se añadió 4-aminopiridina (30 mg, 0,32 mmol, 2,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 horas adicionales. Se añadieron agua y diclorometano (10 ml) a la mezcla de reacción; la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar  
10 4,4-difluoro-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 743**; 20 mg, 29%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O: 434,12; encontrado: 435 [M+H].

Ejemplo 27. Preparación de 4,4-difluoro-N-(piridin-2-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 814)



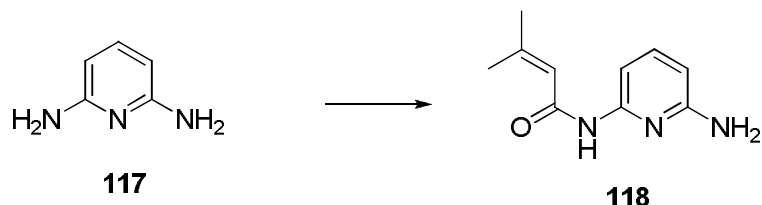
15 Método B: Una mezcla de 4,4-difluoro-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**116**; 50 mg, 0,16 mmol), piridin-2-ilcarbamato de fenilo (69 mg, 0,32 mmol) y de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (23 mg, 0,192 mmol) en acetonitrilo se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 18 h. El producto bruto se purificó cargándolo en una placa de TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8). Esta dio 4,4-difluoro-N-(piridin-2-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 814**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 60%. MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O: 434,12; encontrado: 435 [M+H].  
20

Estos procedimientos generales podrían ser utilizados para preparar una variedad de derivados de 4,4-difluoro-N-sustituido-7-aryl-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida seleccionando la amina o carbamato de fenilo apropiado.

25 Ejemplo 28. Preparación de 4,4-dimetil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 826)

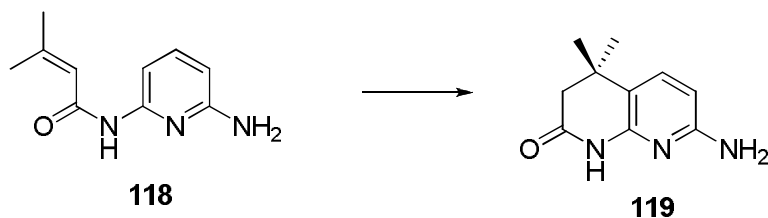


## Etapa 1. Síntesis de N-(6-aminopiridin-2-il)-3-metilbut-2-enamida (118)



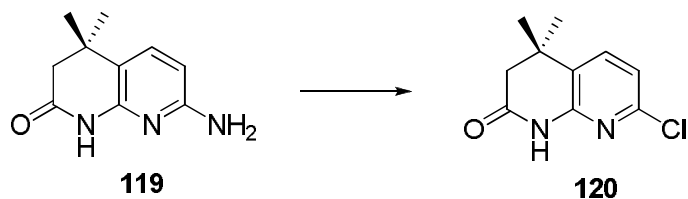
5 A la solución de 1,4-diaminopiridina (32,7 g, 0,3 moles, 3,0 eq) en THF seco (150 ml) y Et<sub>3</sub>N (35 ml, 0,25 mol, 2,5 eq) se añadió gota a gota cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (12 g, 0,10 moles, 1,0 eq) a lo largo de 10 min a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se vertió en solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (80 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto, se adsorbió en gel de sílice y se cargó en una columna de cromatografía y se eluyó con acetato de etilo y éter de petróleo (1:5) para proporcionar N-(6-aminopiridin-2-il)-3-metilbut-2-enamida como un sólido blanco (10,7 g, 56%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 191,23.

## Etapa 2. Síntesis de 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (119)



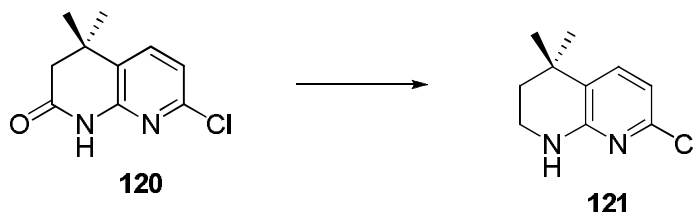
15 Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió MeSO<sub>3</sub>H (2,85 g, 30,0 mmol, 3,0 eq) a la solución de N-(6-aminopiridin-2-il)-3-metilbut-2-enamida (**118**; 1,91 g, 10,0 mmol, 1,0 eq) en 20 ml de diclorometano seco mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20° C. La mezcla anterior se añadió gota a gota a la suspensión de AlCl<sub>3</sub> (10,7 g, 80,0 mmol, 8,0 eq) en 60 ml de DCM seco y se controló para mantener la temperatura por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada (100 ml) a la mezcla de reacción, se agitó durante 10 min y se hizo básica con solución acuosa de NaOH (2 N) a pH = 8-10. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (100:10) ml (2×50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo bruto. El producto bruto se trituró en éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 para dar un sólido blanco de 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**119**; 1,25 g, 63%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 191,23.

## Etapa 3. Síntesis de 7-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (120)



25 A una mezcla de 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**119**; 191 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) en 2 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> en agua (386,5 mg/0,5 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió CuCl en polvo (150 mg, 1,5 mmol) a la mezcla anterior y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a ~9-10 con NH<sub>4</sub>OH y después se extrajo con acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido amarillo. El material bruto se cargó en una columna ultrarrápida de gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 como eluyente para proporcionar un sólido amarillo de 7-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**120**; 105 mg, 50%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: 210,06.

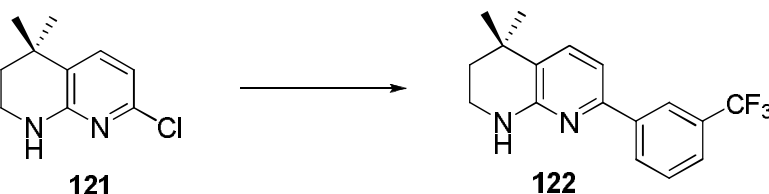
Etapa 4. Síntesis de 7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina(121)



5 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de 7-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**120**; 1,9 g, 9,05 mmol, 1,0 eq) en 50 ml de THF seco se añadió, en una porción,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2,7 g, 19,0 mmol, 2,1 eq) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min, después se añadió borohidruro de sodio (0,72 g, 19,0 mmol, 2,1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición gota a gota de 9 ml de HCl 1 M y la mezcla se vertió en la solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo ( $2 \times 60$  ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto.

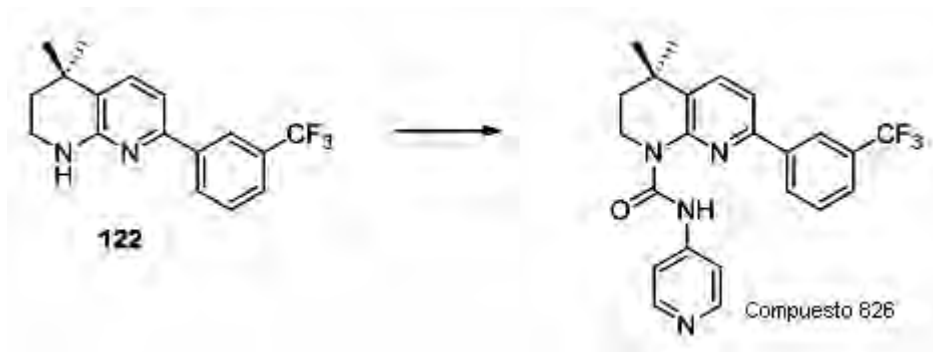
10 El producto bruto se purificó por trituración en éter para proporcionar 7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (**121**; 1,74 g, 98%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ : 196,68.

Etapa 5. Síntesis de 4,4-dimetil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (122)



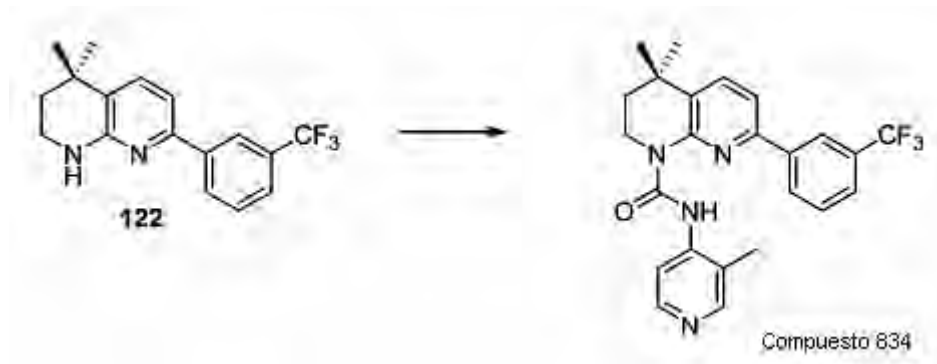
15 Bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de 7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (**121**; 1,0 g, 5,1 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(trifluorometil)-fenil-borónico (1,45 g, 7,65 mmol, 1,5 eq.), Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (425 mg, 0,51 mmol, 0,10 eq) y carbonato de cesio (4,1 g, 12,75 mmol, 2,5 eq) en 20 ml de dimetoxietano (DME) y 2 ml de agua se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1:20) para proporcionar 4,4-dimetil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina como un sólido amarillo (**122**; 1,27 g, 81%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2$ : 306,33.

20 Etapa 6. Síntesis de 4,4-dimetil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 826)



25 Método A: Una mezcla de 4,4-dimetil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (**122**; 61,2 mg, 0,2 mmol), piridin-4-ilcarbamato de fenilo (65 mg, 0,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (25 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo se calentó en un tubo sellado a  $60^\circ\text{C}$  durante 18h. El producto bruto se purificó cargándolo en una placa de TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esta dio la 4,4-dimetil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 826**) como un sólido blanco. Rendimiento de 74%. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ : 426,17; encontrado: 427 [M+H].

Ejemplo 29. Preparación de 4,4-dimetil-N-(3-metilpiridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 834)

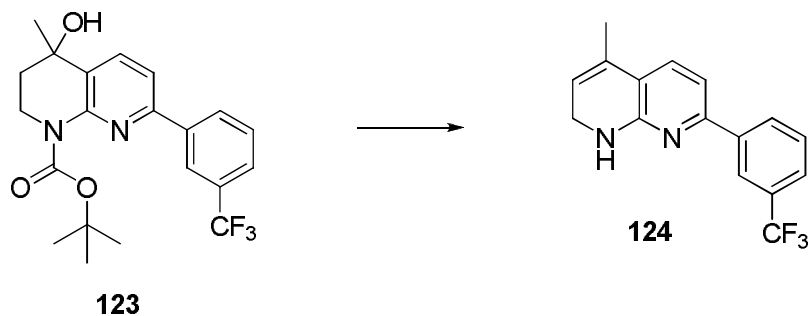


Método B: A una mezcla de 3-metilpiridin-4-amina (**122**; 43,3 mg, 0,4 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió en una porción trietilamina (0,3 ml) seguido de trifosgeno (47,5 mg, 0,16 mmol). La mezcla antes mencionada se agitó a 50°C durante 2 horas y se añadió 4,4-dimetil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (61,2 mg, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 horas adicionales a 60°C. Se añadieron solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano (10 ml) a la mezcla de reacción; la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 4,4-dimetil-N-(3-metilpiridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 834**) como un sólido amarillo. Rendimiento de 23%. MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{23}F_3N_4O$ : 440,18; encontrado: 441 [M+H].

Estos procedimientos generales podrían ser utilizados para preparar una variedad de derivados de 4,4-dimetil-N-(3-sustituido-7-aryl-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida seleccionando la amina o carbamato de fenilo apropiado.

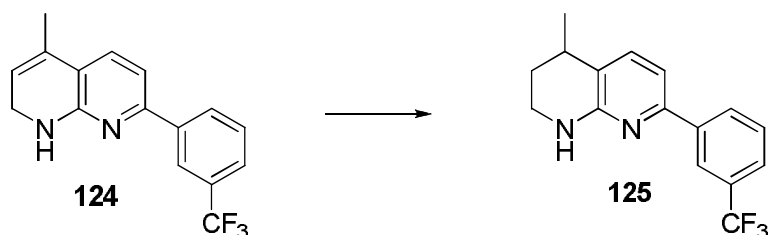
Ejemplo 30. Preparación de 4-metil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 786)

Etapas 1. Síntesis de 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina (**124**)



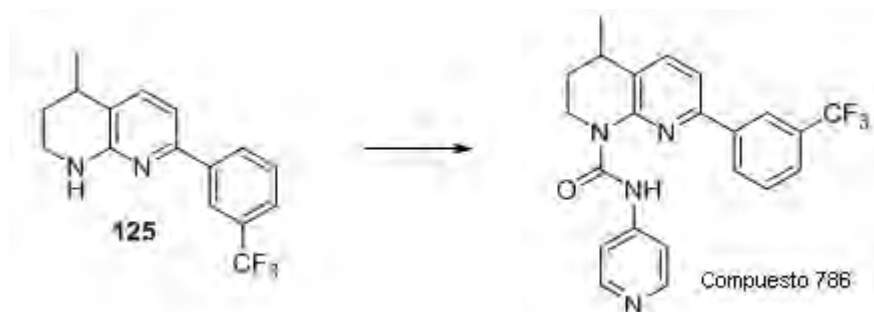
A una solución de 4-hidroxi-4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**123**; 0,54 g, 1,32 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (10 ml). Después de 40 minutos, la TLC mostró que el material de partida había desaparecido. El TFA y DCM se separaron a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc que se lavó con  $H_2O$ , solución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y concentró para proporcionar 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina como un sólido amarillo (**124**; 400 mg, rendimiento cuantitativo). MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{13}F_3N_2O$ : 290,28.

Etapas 3. Síntesis de 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**125**)



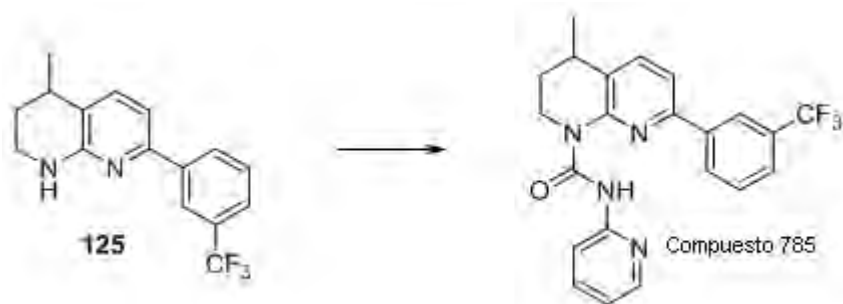
Una mezcla de 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridina (**124**; 674 mg, 2,33 mmol), Pd/C (150 mg) en THF (10 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de H<sub>2</sub> durante la noche. Después de que la TLC mostrara que la reacción se había completado, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina como un sólido blanco (**125**; 629 mg, 93% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 292,12; encontrado: 293 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de 4-metil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 786)



Método A: A una mezcla de 4-aminopiridina (32 mg, 0,34 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió en una porción trietilamina (0,5 ml) seguido de trifosgeno (33 mg, 0,11 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**125**; 0 mg, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 18 h adicionales a 60°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la porción acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 4-metil-N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 786**) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 412,15; encontrado: 413 [M+H].

Ejemplo 31. Preparación de 4-metil-N-(piridin-2-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (Compuesto 785)

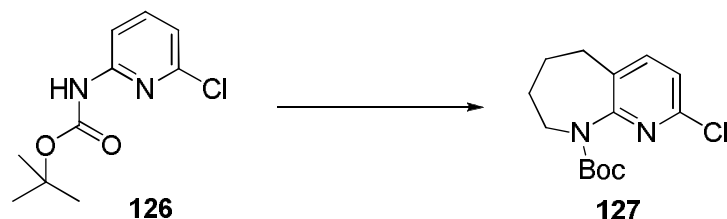


Método B: Una mezcla de 4-metil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (**125**; 40 mg, 0,14 mmol), piridin-2-ilcarbamato de fenilo (60 mg, 0,28 mmol) y DMAP (27 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo se calentó a reflujo durante la noche. El acetonitrilo se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó cargándolo en un placa de TLC preparativa para proporcionar 4-metil-N-(piridin-2-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 785**) como un sólido blanco. Rendimiento: 21%. MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 412,15; encontrado: 413 [M+H].

Estos procedimientos generales podrían ser utilizados para preparar una variedad de derivados de 4-metil-N-sustituido-7-aryl-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida seleccionando la amina o carbamato de fenilo apropiado.

Ejemplo 32. Preparación de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-N-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 747)

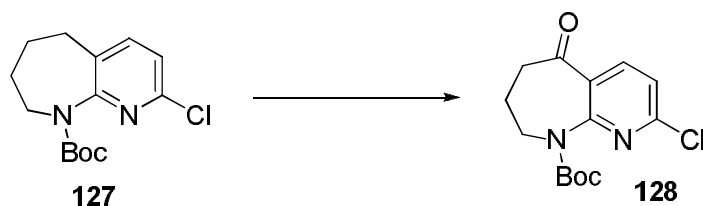
Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**127**)



5 a una solución agitada de tetrametiletilendiamina (TMEDA) (5,6 g, 48,24 mmol) en THF (300 ml) enfriada en un baño de hielo seco se añadió *n*-BuLi (19,3 ml, 2,5 M en hexanos, 48,24 mmol) a lo largo de 5 min. Después de 20 min, se añadió gota a gota una solución de 6-cloropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**126**; 5,0 g, 21,88 mmol) en THF (25 ml) a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió CuI (4,2 g, 21,88 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió 1-cloro-4-yodobutano (7,2 g, 32,82 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a reflujo durante 18 h. Después la mezcla de reacción se inactivó por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio.

10 La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera secuencialmente. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter de petróleo para proporcionar 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**127**; 3,5 g, 56%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 282,77.

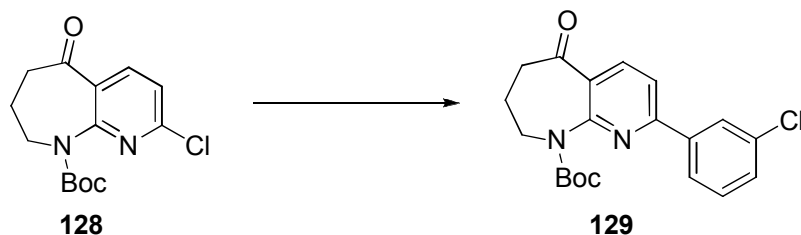
Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**128**)



15 Una mezcla de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**127**; 20,0 g, 70,92 mmol) y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (16,6 g, 106,4 mmol) en *t*-BuOH (300 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (240 ml) se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$ . Se añadió  $\text{NaMnO}_4$  (solución acuosa al 40%) (60 ml) y la reacción se agitó a  $50^{\circ}\text{C}$ . Se usó cromatografía de capa fina (TLC) para vigilar el progreso de la reacción. La reacción se trató por la adición cuidadosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  a la mezcla de reacción enfriada

20 hasta que el color púrpura desapareció, seguido de extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**128**; 7,04 g, 37%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 296,75.

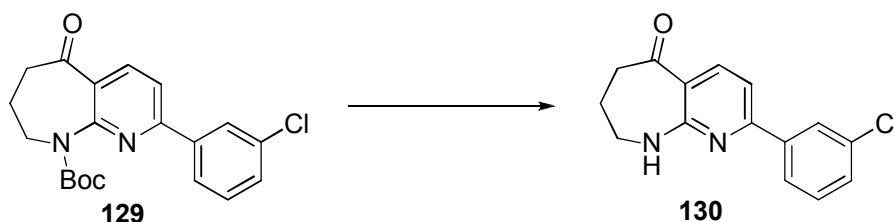
25 Etapa 3. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**129**)



30 Una mezcla de 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**128**; 7,0 g, 23,6 mmol), ácido 3-clorofenil-borónico (9,23 g, 59,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,97 g, 2,36 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (19,2 g, 59,0 mmol) en dioxano: $\text{H}_2\text{O}$  (10:1, v:v) (200 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después la reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, y con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 2-(3-clorofenil)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**129**; 5,5 g, 63%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : 372,85.

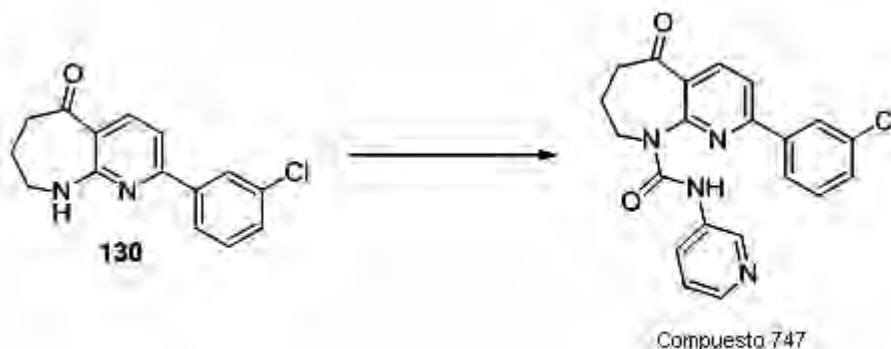
35 Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo sustituyendo el ácido 3-clorofenil borónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 4. Síntesis de (3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona (130)



5 Se disolvió 2-(3-clorofenil)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**129**; 0,28 g, 0,75 mmol) en HCl/MeOH (5 ml, 3 N), después se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para dar 2-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona bruto (**130**; 202 mg, 87%) como un aceite. MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O: 272,73.

Etapa 5. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-N-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 747)

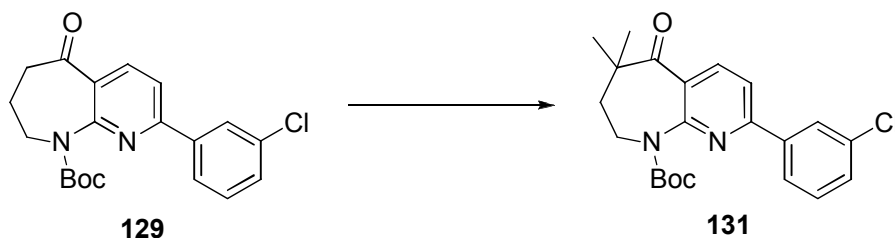


10 A una solución de 3-aminopiridina (30 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) en THF se añadió trifosgeno (76 mg, 0,26 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Después se añadió 2-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona (**130**; 50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa para dar 2-(3-clorofenil)-5-oxo-N-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (**Compuesto 747**; 30 mg, 48%). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 392,10; encontrado: 393 [M+H].

15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-5-oxo-N-sustituido-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida sustituyendo la piridin-3-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2-aril-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

20 Ejemplo 33. Preparación de 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 836)

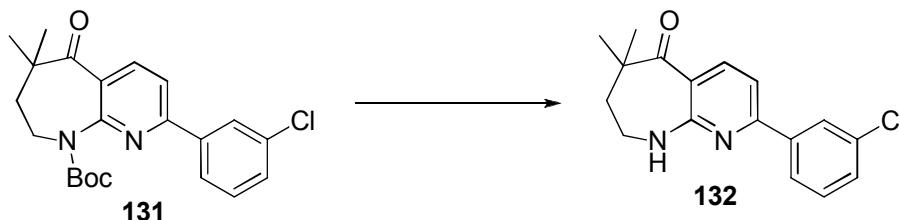
Etapa 1. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (131)



25 A una solución de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**129**; 1,75 g, 4,70 mmol) en THF (63 ml) se añadió t-BuOK (5,26 g, 47,0 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 1h. Después se añadió CH<sub>3</sub>I (2,34 ml, 37,6 mmol) y la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

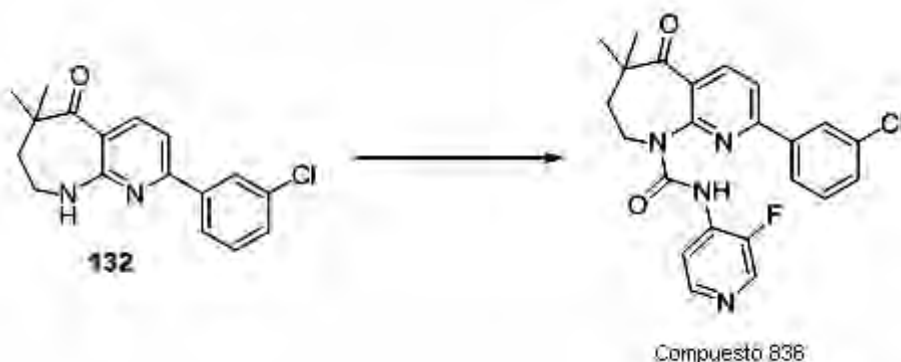
combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**131**; 703 mg, 37%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : 400,90.

5 Etapa 2. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona (**132**)



10 Se disolvió el 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**131**; 1,2 g, 3,0 mmol) en  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (30 ml, 3 N), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  para hacer el pH = 10. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron para dar 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona (**132**; 890 mg, 99%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ : 300,78; encontrado: 301.  $[\text{M} + \text{H}]$ .

Etapa 3. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoropiridin-4-il)-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 836)

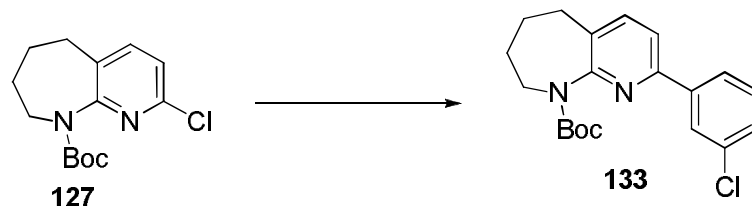


15 A una solución de 3-fluoropiridin-4-amina (38 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,11 mmol) en THF (5 ml) se añadió trifosgeno (40 mg, 0,13 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después se añadió 2-(3-clorofenil)-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona (**132**; 50 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se añadieron solución saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc a la mezcla de reacción, separados y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar 2-(3-clorofenil)-N-(3-fluoropiridin-4-il)-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (**Compuesto 837**; 6,3 mg, 9%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ : 438,13; encontrado: 439  $[\text{M}+\text{H}]$ .

25 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-N-sustituido-6,6-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida sustituyendo la amina apropiada por 3-fluoropiridin-4-amina. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2-aril-6,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-5-ona en presencia de DIEA a temperatura ambiente a  $50^\circ\text{C}$ .

30 Ejemplo 34. Preparación de 2-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 728)

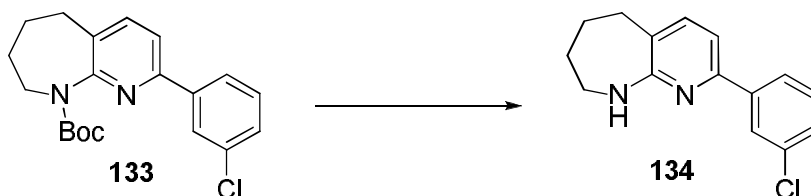
Etapa 1. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**133**)



Una mezcla de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**127**; 1 g, 3,54 mmol), ácido 3-clorofenil-borónico (1,1 g, 7,08 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (295 mg, 0,35 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 g, 7,08 mmol), en 1,4-dioxano:H<sub>2</sub>O (10:1, 15 ml) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 2-(3-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**133**; 1,15 g, 90%) como un semisólido. MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 358,86.

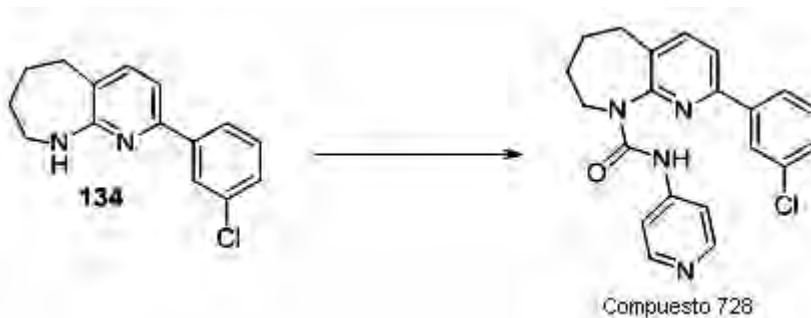
Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo sustituyendo el ácido 3-clorofenil borónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 2. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (**134**)



Una solución de 2-(3-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**133**; 790 mg, 2,2 mmol) en HCl/MeOH (3 N, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar 2-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (**134**; 859 mg, 100%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>: 258,75.

Etapa 3. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto **728**)



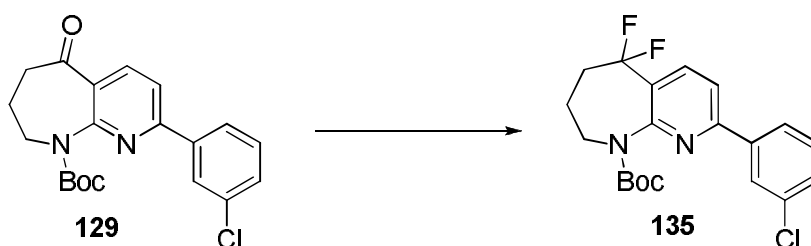
La mezcla de 2-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (**134**; 75 mg, 0,25 mmol), trifosgeno (60 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 50°C durante 30 min. Después se añadió piridin-4-amina (28 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar 2-(3-clorofenil)-N-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (**Compuesto 728**; 36,8 mg, 39%) como un sólido amarillo. MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O: 378,12; encontrado: 379 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aril-N-sustituido-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida sustituyendo la piridina-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 2-aril-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

Ejemplo 35. Preparación de 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto **799**)

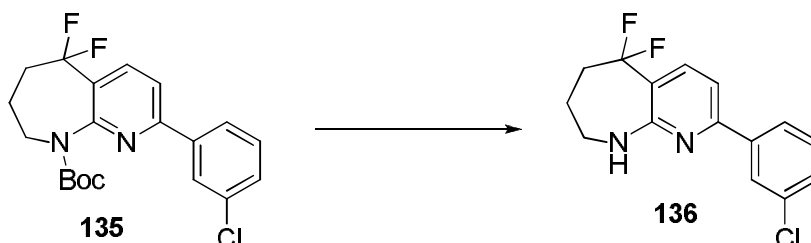


Etapa 1. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (135)



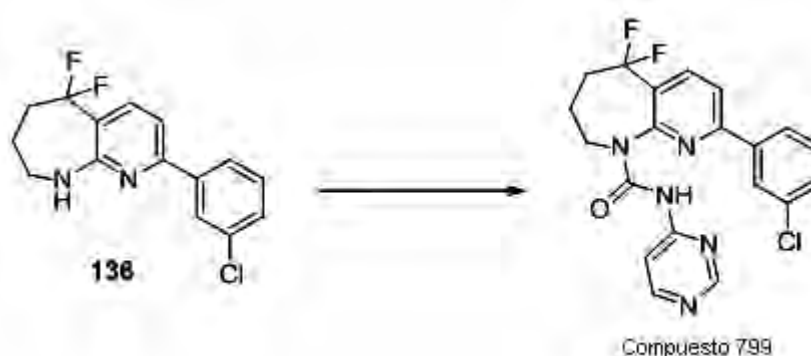
Una mezcla de 2-(3-clorofenil)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**129**; 100 mg, 0,27 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después a 44°C durante 3 días. Se añadió agua lentamente y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**135**; 75 mg, 70%). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 394,84.

Etapa 2. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (136)



Una solución de 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**135**; 1,16 g, 2,94 mmol) en HCl/MeOH (3N, 25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (**136**; 808 mg, 93%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 294,73.

Etapa 3. Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (Compuesto 799)

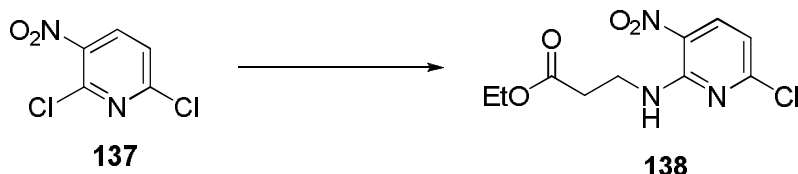


A una solución enfriada en hielo de pirimidin-4-amina (5,0 g, 52,6 mmol), trietilamina (15 ml, 107,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió cloruro de fenilo (10,7 g, 68,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la reacción se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró en éter de petróleo para dar pirimidin-4-ilcarbamato de fenilo bruto. Una solución de pirimidin-4-ilcarbamato de fenilo (73 mg, 0,34 mmol), 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]azepina (**136**; 50 mg, 0,17 mmol) y DMAP (25 mg, 0,20 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de capa fina preparativa para dar 2-(3-clorofenil)-5,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida (**Compuesto 799**; 35 mg, 50%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 415,10; encontrado: 416 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 2-aryl-5,5-difluoro-N-sustituido-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepina-9(6H)-carboxamida sustituyendo el pirimidin-4-ilcarbamato de fenilo por un carbamato de fenilo apropiado.

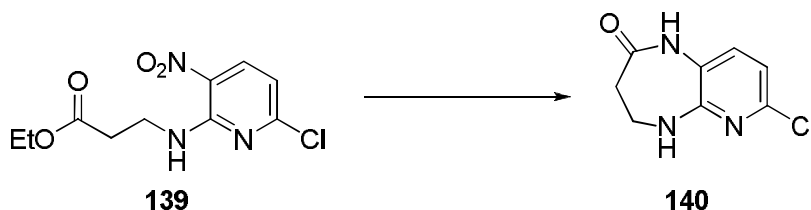
5 Ejemplo 36. Preparación de 7-(3-clorofenil)-1-etil-2-oxo-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto 765)

Etapa 1. Síntesis de 3-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)propanoato de etilo (**138**)



10 Una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (**137**; 1,92 g, 10 mmol), hidrocloreto de 3-aminopropanoato de etilo (1,7 g, 11 mmol), y diisopropiletilamina (3,9 g, 30 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se vigiló por TLC. Se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se concentraron para dar 3-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)propanoato de etilo (**138**; 2,8 g, 100%) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 273,67.

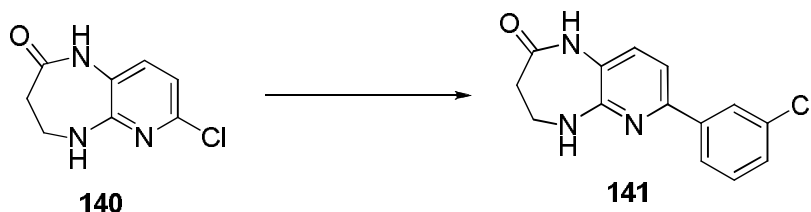
Etapa 2. Síntesis de 7-cloro-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**139**)



15 Una mezcla de 3-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)propanoato de etilo (**139**; 39 g, 143 mmol) y Pd/C (3,9 g) en EtOAc (800 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (2,5 atm) durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró y se purificó por cromatografía para dar un sólido oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El sólido oscuro se disolvió en AcOH (1000 ml), y se agitó a 130°C durante la noche. Se separó el AcOH a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH, se añadió carbón activado y se agitó a 60°C durante 3h, después se filtró. El material bruto se cristalizó para dar 7-cloro-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**140**; 6,8 g, 24%) como un sólido gris. MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O: 197,62.

20

Etapa 3. Síntesis de 7-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**141**)

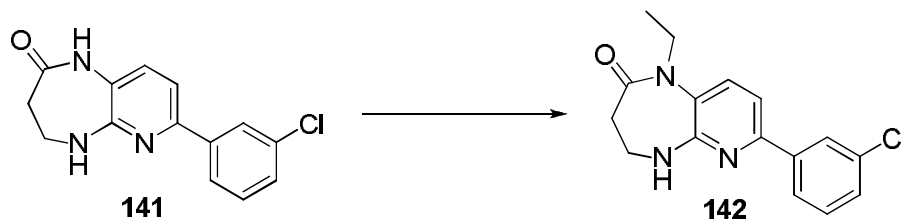


25 Una mezcla de compuesto 7-cloro-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**140**; 1,97 g, 10 mmol), ácido (3-clorofenil)borónico (1,88 g, 12 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (577 mg, 0,5 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) y agua (3 ml) se agitó a 65°C durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo oscuro, que se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró. El residuo se trituró con metanol para dar 7-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (1,9 g, 62%) como un sólido amarillo. El líquido sobrenadante de la trituración se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar otros 1,1 g de 7-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**141**). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O: 273,72.

30

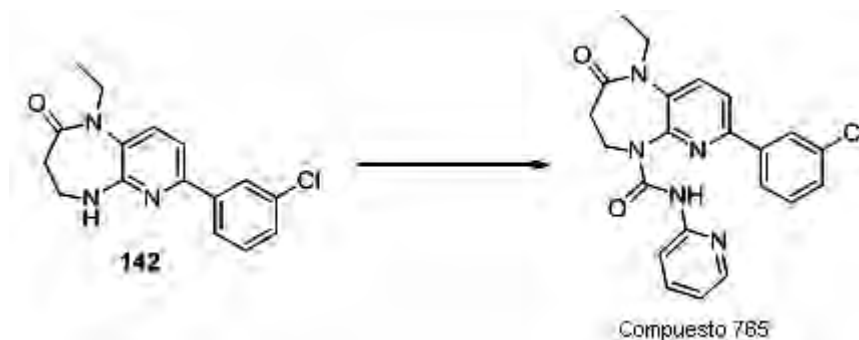
35 Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aryl-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona sustituyendo el ácido 3-clorofenil-borónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 4. Síntesis de 7-(3-clorofenil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (142)



A una solución de 7-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**141**; 168 mg, 0,63 mmol) en THF (3 ml), se añadió t-BuOK (84 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se añadió Etl (0,055 ml, 0,68 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución resultante se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar 7-(3-clorofenil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**142**; 160 mg, 86%) como un semisólido amarillo. MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{16}ClN_3O$ : 301,77.

Etapa 5. Síntesis de 7-(3-clorofenil)-1-etil-2-oxo-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto 765)

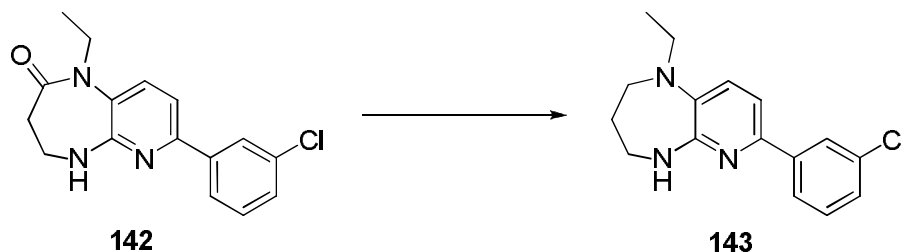


Una solución de piridin-2-ilcarbamato de fenilo (71 mg, 0,33 mmol), 7-(3-clorofenil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**142**; 50 mg, 0,17 mmol), y de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (20 mg, 0,17 mmol) en MeCN (3 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar 7-(3-clorofenil)-1-etil-2-oxo-N-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (**Compuesto 765**; 31 mg, 44%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{20}ClN_5O_2$ : 421,13; encontrado: 422 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aril-1-etil-2-oxo-N-sustituido-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida sustituyendo el piridin-2-ilcarbamato de fenilo por el carbamato de fenilo adecuado.

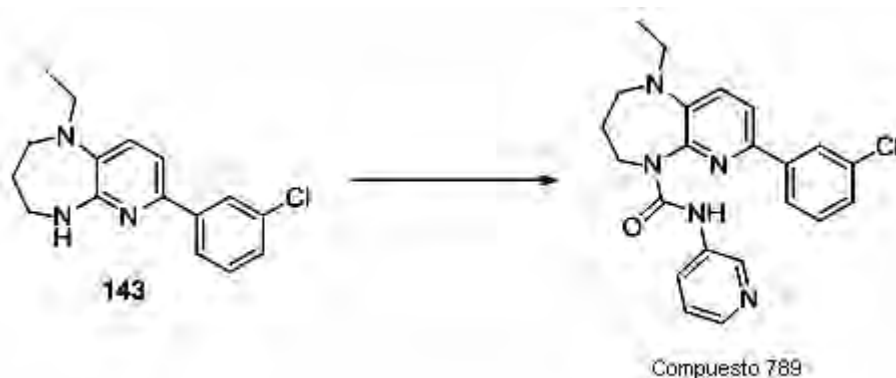
Ejemplo 37. Preparación de 7-(3-clorofenil)-1-etil-N-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto 789)

Etapa 1. Síntesis de 7-(3-clorofenil)-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina (143)



A una solución de 7-(3-clorofenil)-1-etil-4,5-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-ona (**142**; 80 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml), se añadió  $BH_3 \cdot Me_2S$  (1 ml, 3 mmol) a  $0^\circ C$ , y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción, se añadió HCl 1 N, se agitó durante 30 min. Después el pH se ajustó a 8 con solución saturada de  $NaHCO_3$ , y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, concentró y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa para dar 7-(3-clorofenil)-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina (**143**; 48 mg, 64%) como un sólido. MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{18}ClN_3$ : 287,79.

Etapa 2. Síntesis de 7-(3-clorofenil)-1-etil-N-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto 789)

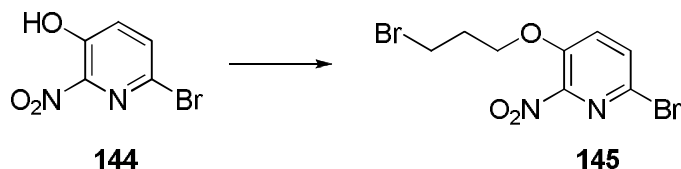


5 A una solución de piridina-3-amina (34 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) en THF (3 ml) se añadió trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60°C durante aproximadamente 4 horas. Después se añadió 7-(3-clorofenil)-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina (**143**; 50 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron solución saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc a la mezcla de reacción, se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa para dar 7-(3-clorofenil)-1-etil-N-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida (**Compuesto 789**; 34 mg, 47%) como un semisólido amarillo. MS (ESI) calculado para: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O: 407,15; encontrado: 408 [M+H].

15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aril-1-etil-N-sustituido-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina-5(2H)-carboxamida sustituyendo la piridin-3-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 7-aril-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

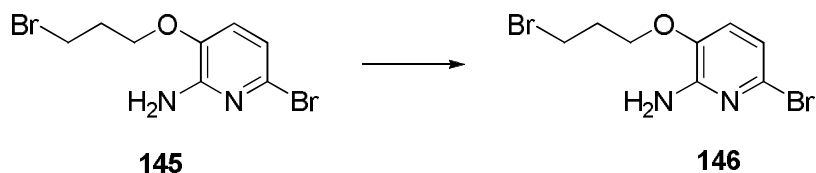
Ejemplo 38. Preparación de N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto 558)

20 Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)-2-nitropiridina (**145**)



25 A una solución enfriada (0°C) de trifetilfosfina (3,93 g, 15 mmol) en THF (22 ml) se añadió gota a gota DIAD (3,0 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y después se le añadió una solución de 6-bromo-2-nitropiridin-3-ol (2,19 g, 10 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (2,1 g, 15 mmol) en THF (18 ml). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 h. Después la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)-2-nitropiridina (1,18 g, 35%) como un aceite amarillo. MS (ESI) calculado para: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 339,97.

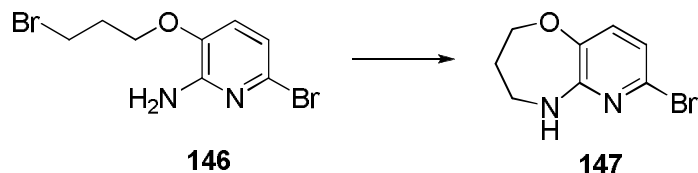
30 Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)piridin-2-amina (**146**)



Una mezcla de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)-2-nitropiridina (**145**; 1,18 g, 3,47 mmol) y polvo de Fe (0,78 g, 13,88 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo

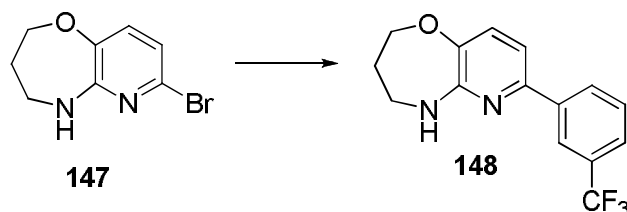
con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)piridin-2-amina (**146**; 600 mg, 56%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para:  $C_8H_{10}Br_2N_2O$ : 309,99.

Etapa 3. Síntesis de 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**147**)



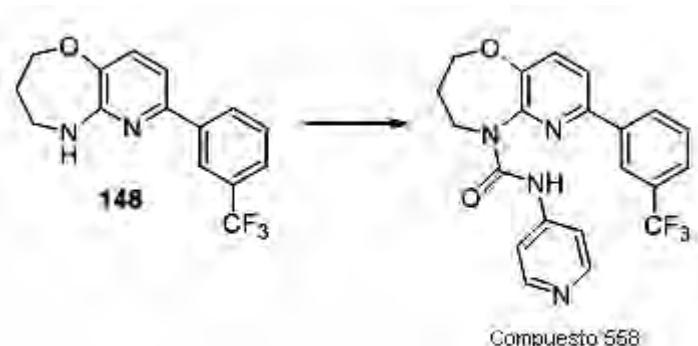
- 5 A una solución agitada de 6-bromo-3-(3-bromopropoxi)piridin-2-amina (**146**; 5 g, 16,13 mmol) en DMF (500 ml) se añadió NaH (1,29 g, 32,3 mmol, suspendido en aceite mineral) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Se añadieron solución saturada de  $NH_4Cl$  y agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y se concentraron. Se ejecutó un segundo lote de la misma escala y los materiales brutos combinados se purificaron por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**147**; 5,9 g, 80%) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para:  $C_8H_9BrN_2O$ : 229,07.
- 10

Etapa 4. Síntesis de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**148**)



- 15 Una mezcla de 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**147**; 1,2 g, 5,24 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (1,5 g, 7,86 mmol),  $PdCl_2(dppf)$  (218 mg, 0,26 mmol), y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo para dar 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**148**; 1,3 g, 84%). MS (ESI) calculado para:  $C_{15}H_{13}F_3N_2O$ : 294,27.
- 20 Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de 7-aril-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina sustituyendo el ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 5. Síntesis de N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto **558**)

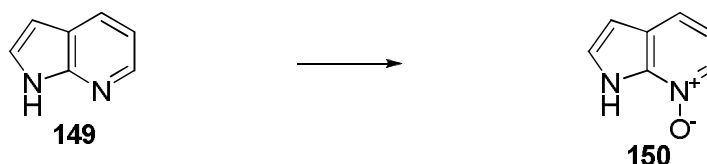


- 25 A una solución de 7-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina (**148**; 100 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,19 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) se añadió trifosgeno (50 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió piridin-4-amina (96 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , y se lavó con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar N-(piridin-4-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxamida (Compuesto **558**; 10 mg, 7%). EM (ESI) calculado para  $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$ : 414,13; encontrado: 415 [M+H].
- 30

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados de N-sustituido-7-aril-3,4-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxamida sustituyendo la piridin-4-amina por la amina adecuada. Alternativamente, los derivados también se pueden preparar haciendo reaccionar el carbamato de fenilo apropiado con 7-aril-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepina en presencia de DIEA a temperatura ambiente a 50°C.

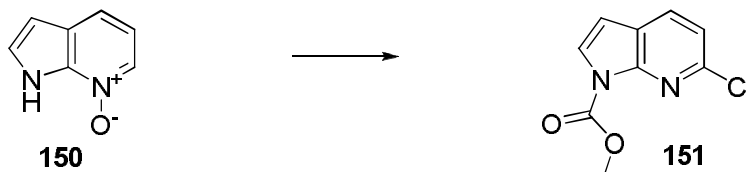
- 5 Ejemplo 39. Preparación de N-(piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxamida (Compuesto 861)

Etapa 1. Síntesis de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (150)



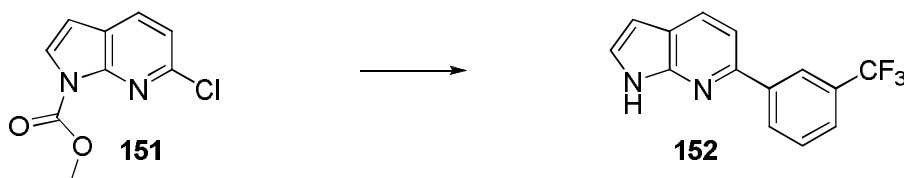
- 10 A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**149**; 20 g, 170 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se añadió la suspensión de m-CPBA (73 g, 430 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a lo largo de 30 min a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La placa de TLC mostró que la reacción se había completado y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml) y se añadió solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml), después se agitó durante 30 min y se filtró, el filtrado se concentró, el residuo resultante se trituró en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10/1), se filtró, y el disolvente se separó. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH =10/1 a 5/1) para dar un producto bruto que se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido amarillo (**150**; 9,5 g, pureza 80%, rendimiento 35%). MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O: 134,14.

Etapa 2. Síntesis de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de metilo (151)



- 20 A una solución de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**150**; 8,9 g, 66 mmol) y hexametildisilazano (HMDS) (10,65 ml, 66 mmol) en THF (300 ml) se añadió gota a gota ClCO<sub>2</sub>Me (15,7 g, 166 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a la misma temperatura, se separó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc. El EtOAc se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 × 30 ml) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de etilo como un sólido blanco (**151**; 3,25 g, rendimiento 23%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 210,67.

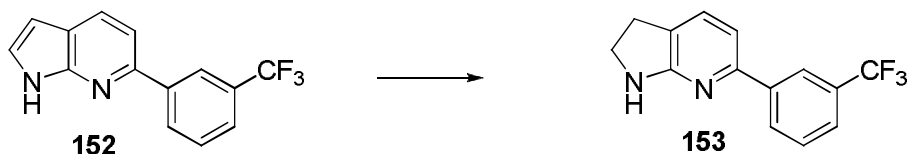
Etapa 3. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (152)



- 30 La mezcla de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de metilo (**151**; 3,25 g, 15,5 mmol), ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (5,89 g, 31 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,26 g, 1,55 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,11 g, 46,5 mmol) y dioxano/H<sub>2</sub>O (10/1, v/v) (50 ml) se agitó a 100°C durante la noche en atmósfera de N<sub>2</sub>. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar 6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido blanco (**152**; 3,62 g, 89% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 262,23.

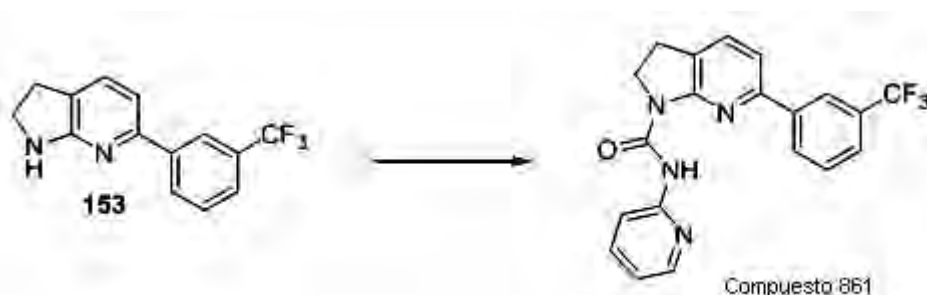
Este procedimiento de acoplamiento general se podría usar para preparar una variedad de derivados 6-aril-1H-pirrolo[2,3-b]piridina sustituyendo el ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico por el ácido borónico adecuado.

Etapa 4. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**153**)



5 A una solución agitada de 6-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**152**; 3,62 g, 13,84 mmol) en THF (30 ml) se añadió borano (13,84 ml, 10 M en Me<sub>2</sub>S, 138,4 mmol). Después de 16 h, el disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el 6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido amarillo (**153**; 886 mg, rendimiento 24%). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 264,25.

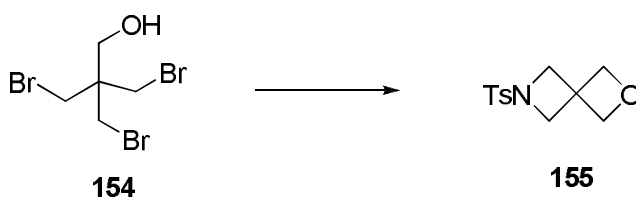
Etapa 5. Síntesis de N-(piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxamida (Compuesto 861)



10 Método A: A una mezcla de 2-aminopiridina (54 mg, 0,19 mmol) en 3 ml de THF seco se añadió trietilamina en una porción (0,5 ml) seguido de trifosgeno (68 mg, 0,23 mmol). La mezcla anterior se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió 6-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**153**; 50 mg, 0,19 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 18 h adicionales a 60° C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la porción acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 4-metil-N-(piridin-2-il)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxamida (**Compuesto 861**) como un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 412,15; encontrado: 413 [M+H].

20 Preparación de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina (**160**)

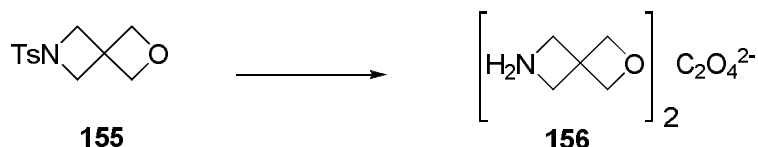
Etapa 1. Síntesis de 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (**155**)



25 A una solución de KOH (33,2 g, 0,59 mol) y p-tosilamida (37,9 g, 0,22 mol) en 600 ml de etanol, se añadió 3-bromo-2,2-bis(bromometil)propan-1-ol (**154**; 60,1 g, 0,19 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 h. El disolvente se separó por evaporación, se añadieron 500 ml de KOH 1 M y la suspensión blanca se dejó agitar durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración blanca se lavó con agua hasta que el agua de lavado era neutra. La torta de filtración se secó con alto vacío para dar 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (**155**; 30,55 g de producto que contenía 10% en moles de tosilamida como un sólido blanco). El rendimiento global de 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano puro se calculó que era (**155**; 27,4 g, 58%). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S 253,3.

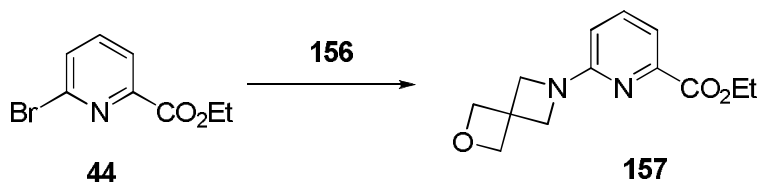
30

Etapa 2. Síntesis de oxalato 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (156)



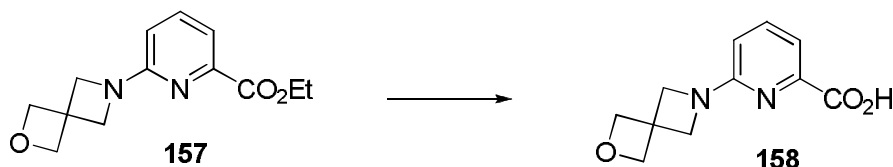
El 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (**155**; 7,30 g, 28,8 mol) y magnesio (4,9 g, 0,2 mol) se trataron con ultrasonidos durante una hora en metanol (500 ml). Casi todo el disolvente se separó de la mezcla de reacción gris en un evaporador rotatorio para dar un residuo gris viscoso. Se añadieron éter dietílico (500 ml) y sulfato de sodio (15,0 g) y la mezcla gris claro resultante se agitó enérgicamente durante 30 min antes de la filtración. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se añadió ácido oxálico anhidro (1,3 g, 14,4 mol) disuelto en etanol (~1ml) a la fase orgánica. Un precipitado blanco grueso se formó instantáneamente. Se separó por filtración y se secó a vacío para dar el oxalato 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (**156**; 3,37 g, 81%) como un sólido blanco amorfo. MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4O_8$  376,28.

Etapa 3. Síntesis de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo (157)



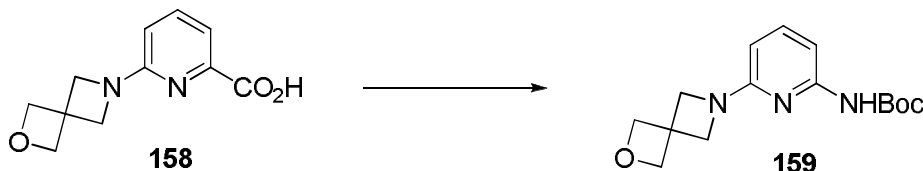
El oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (**156**; 20 g, 0,23 mol), 6-bromopicolinato de etilo (**44**; 56,9 g, 0,25 mol) y  $K_2CO_3$  (62 g, 0,454 mol) se disolvieron en DMSO (100 ml). La suspensión se calentó a 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el producto se purificó en gel de sílice para proporcionar 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo (**157**; 7,2 g, 30%). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_3$  248,1.

Etapa 4. Síntesis de ácido 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico (158)



Se disolvió 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo (**157**; 7,2 g, 0,03 mol) en dioxano (50 ml), y se añadió NaOH (2,3 g, 0,06 mol) en agua (50 ml). La suspensión se agitó a 50°C durante aproximadamente 2 h. El disolvente se separó y se añadió agua (50 ml). El pH se ajustó a 5 para proporcionar ácido de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico (**158**; 4,5 g, 70%). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_3$  220,1; encontrado 221,2 [M+H].

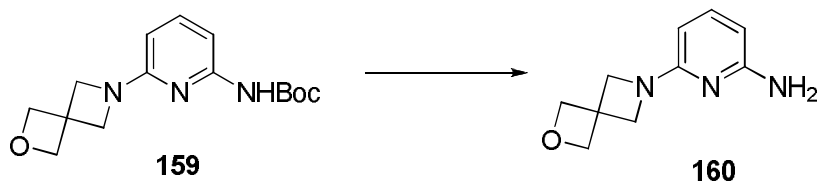
Etapa 5. Síntesis de (6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (159)



A una solución de ácido 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico (**158**; 4,4 g, 0,02 mol) en *t*-BuOH (50 ml) se añadió  $Et_3N$  (2,4 g, 0,02 mol) y difenilfosforilazida (DPPA) (6,6 g, 0,024 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**159**; 4 g, 70%). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{21}N_3O_3$  291,35.



Etapa 6. Síntesis de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina (160)



A una solución de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**159**; 4,4 g, 0,015 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se añadió CF<sub>3</sub>COOH (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. El disolvente se separó y se añadió CH<sub>3</sub>CN (50 ml). El pH se ajustó a 7. Después de evaporar los compuestos volátiles, la 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina estaba como se obtuvo por purificación en una columna de gel de sílice. (**160**; 2,05 g, 70%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O 191,1; encontrado 192,2 [M+H].

Ejemplo 40. Actividad Biológica

Se usó un ensayo basado en espectrometría de masas para identificar los moduladores de actividad de SIRT1. El ensayo basado en espectrometría de masas utiliza un péptido que tiene 20 restos de aminoácido como sigue: Ac-EE-K(biotina)-GQSTSSHAK(Ac)NleSTEG-K(5TMR)-EE-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1) en donde K(Ac) es un resto lisina acetilada y Nle es una norleucina. El péptido se marca con el fluoróforo 5TMR (excitación 540 nm/emisión 580 nm) en el extremo C. La secuencia del sustrato de péptido se basa en p53 con varias modificaciones. Además, el residuo de metionina naturalmente presente en la secuencia se reemplaza por la norleucina debido a que la metionina puede ser susceptible a oxidación durante la síntesis y purificación.

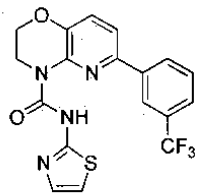
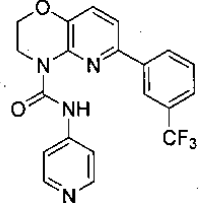
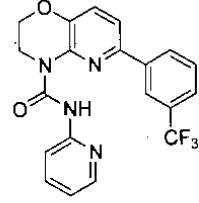
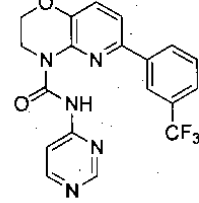
El ensayo de espectrometría de masas se lleva a cabo como sigue: se incuban sustrato peptídico 0,5 μM y βNAD<sup>+</sup> 120 μM con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (Tris-acetato 50 mM a pH 8, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DTT 5 mM, BSA al 0,05%). Los compuestos de ensayo se pueden añadir a la reacción como se ha descrito antes. El gen de SirT1 se clona en un vector que contiene promotor T7 y se transforma en BL21(DE3). Después de 25 minutos de incubación con SIRT1, se añaden 10 μl de ácido fórmico al 10% para detener la reacción. Las reacciones se sellan y se congelan para el análisis de espectrometría de masas más tarde. La determinación de la masa del sustrato peptídico permite la determinación precisa del grado de acetilación (es decir, material de partida) en comparación con el péptido desacetilado (producto).

Un control para la inhibición de la actividad de sirtuina se lleva a cabo añadiendo 1 μl de nicotinamida 500 mM como un control negativo al comienzo de la reacción (por ejemplo, permite la determinación de la inhibición máxima de sirtuina). Un control para la activación de la actividad de sirtuina se lleva a cabo utilizando proteína sirtuina 10 nM, con 1 μl de DMSO en lugar del compuesto, para determinar la cantidad de desacetilación del sustrato en un punto de tiempo dado dentro del intervalo lineal del ensayo. Este punto de tiempo es el mismo que el usado para los compuestos de ensayo y, dentro del intervalo lineal, el punto final representa un cambio en velocidad.

Para el ensayo anterior, la proteína SIRT1 se expresa y se purifica como sigue. El gen de SirT1 se clonó en un vector que contiene el promotor T7 y se transformó en BL21 (DE3). La proteína se expresó mediante inducción con IPTG 1 mM como una proteína de fusión His-tag N-terminal a 18°C durante la noche y se recogió a 30.000 x g. Las células se lisaron con lisozima en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, Tris[2-carboxietil]fosfina 2 mM (TCEP), ZnCl<sub>2</sub> 10 μM, NaCl 200 mM) y además se trató con ultrasonidos durante 10 minutos para la lisis completa. La proteína se purificó en una columna Ni-NTA (Amersham) y las fracciones que contenían proteína pura se mezclaron, se concentran y se llevaron a una columna de exclusión molecular (Sefadex S200 26/60 global). Se recogió el pico que contenía proteína soluble y se pasó por una columna de intercambio iónico (MonoQ). La elución con gradiente (NaCl 200 mM – 500 mM) produjo la proteína pura. Esta proteína se concentró y se dializó contra tampón de diálisis (Tris-HCl 20 mM, TCEP 2 mM) durante la noche. La proteína se dividió en partes alícuotas y se congeló a -80°C hasta el uso posterior.

Los valores de CE<sub>1,5</sub> para los compuestos activadores de fórmula (I) se representan por A (CE<sub>1,5</sub> <1,0 μM), B (CE<sub>1,5</sub> 1-25 μM), C (CE<sub>1,5</sub> >25 μM). El porcentaje del número de veces de activación máxima se representa por A (número de veces de activación >200%) o B (número de veces de activación ≤200%). Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos activadores de fórmula (I) se representan por A (CI<sub>50</sub> <20 μM) o B (CI<sub>50</sub> ≥20 μM) "NT" significa no ensayado; "ND" significa no determinable. (\*Obsérvese que los números entre paréntesis se refieren a la numeración de los compuestos en la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/256.269 de la que esta solicitud reivindica prioridad).

Tabla 1. Compuestos de fórmula (I)

Compuesto n°	[M+H] <sup>+</sup>	ESTRUCTURA	CE1,5 $\mu$ M	% n° veces act.	TNF C150 $\mu$ M
500 (405)	407		A	A	NT
501 (402)	401		A	A	A
502 (403)	401		A	A	B
503 (404)	402		A	A	B

25

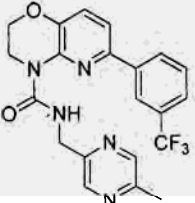
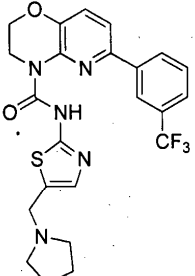
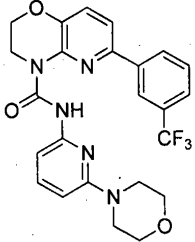
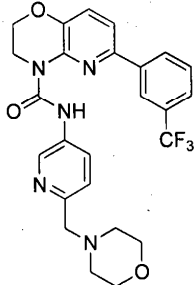
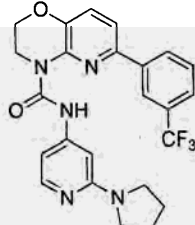
5

10

15

20

25

504 (407)	430		C	B	NT
505 (414)	491		C	B	NT
506 (413)	486		A	A	B
507 (415)	500		A	A	NT
508 (411)	470		A	A	B

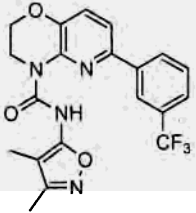
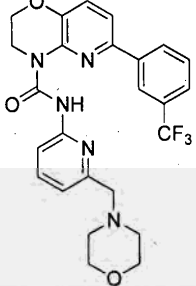
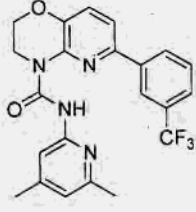
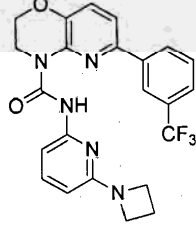
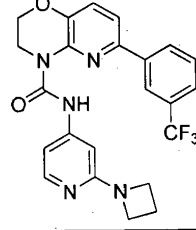
5

10

15

20

25

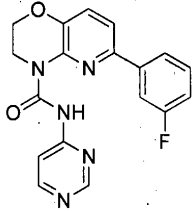
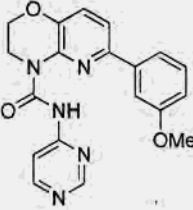
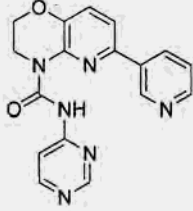
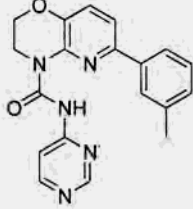
509 (406)	419		B	A	NT
510 (416)	500		A	A	B
511 (408)	429		A	A	B
512 (409)	456		B	A	NT
513 (410)	456		A	A	B

5

10

15

20

514 (417)	352		A	A	NT
515 (419)	364		B	A	NT
516 (420)	335		C	B	NT
517 (421)	348		A	A	NT

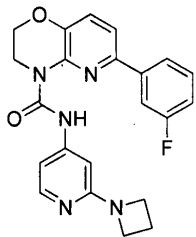
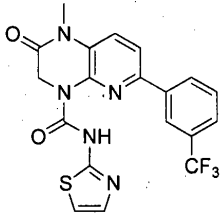
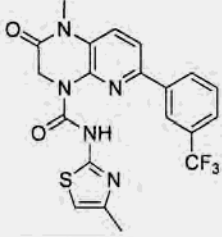
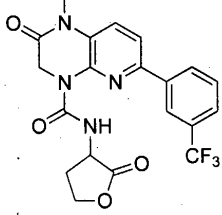
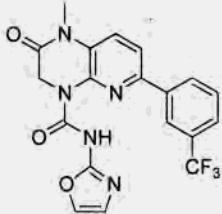
5

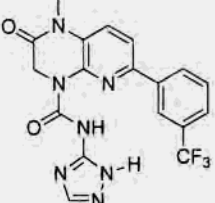
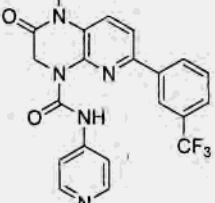
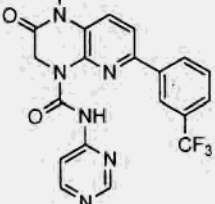
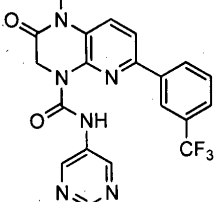
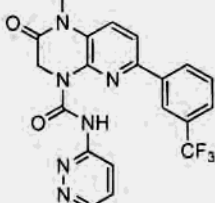
10

15

20

25

519 (418)	406		A	A	A
520 (422)	434		B	B	NT
521 (423)	448		B	B	NT
522 (424)	435		C	B	NT
523 (425)	418		C	B	NT

524 (426)	418		C	B	NT
525 (427)	428		B	A	NT
526 (428)	429		B	A	NT
527 (429)	429		B	B	NT
528 (430)	429		C	B	NT

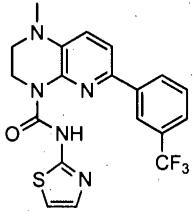
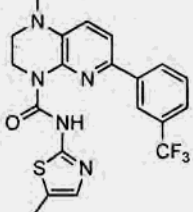
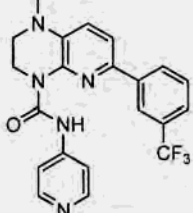

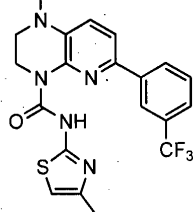
5

10

15

20

25

529 (431)	420		A	A	NT
530 (432)	434		B	B	NT
531 (433)	414		A	A	A
532 (434)	442		B	B	B
533 (435)	434		A	A	B



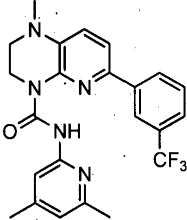
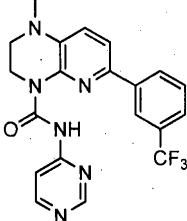
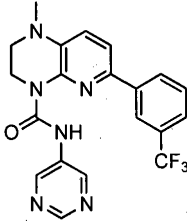
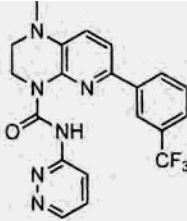
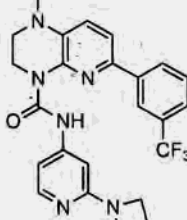
5

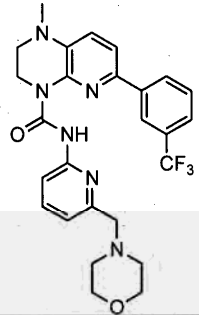
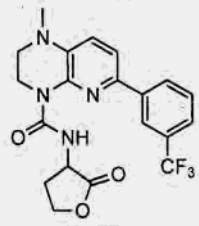
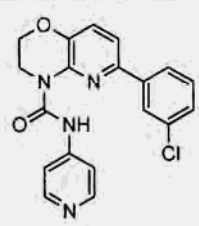
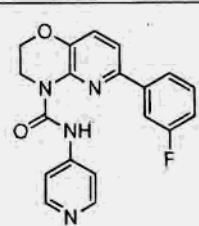
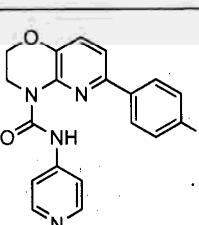
10

15

20

25

534 (436)	442		A	B	B
535 (437)	415		A	A	B
536 (438)	415		A	A	NT
537 (439)	415		A	A	B
538 (440)	469		A	A	A

5	539 (441)	514		A	A	A
10	540 (442)	421		C	B	NT
15	541 (460)	368		A	A	NT
20	542 (461)	351		B	A	NT
25	543 (462)	351		ND	ND	NT

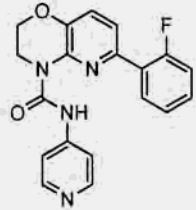
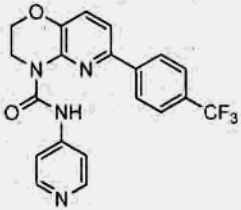
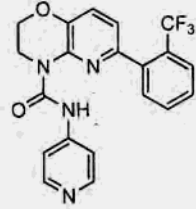
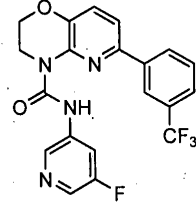
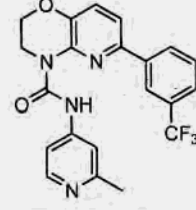
5

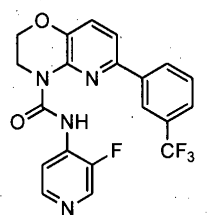
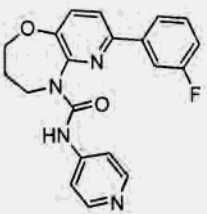
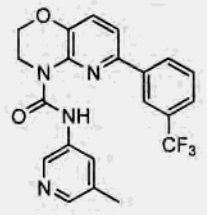
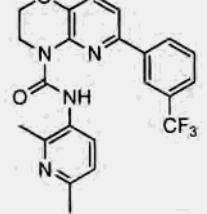
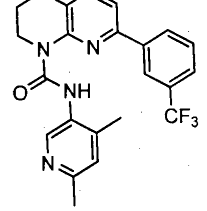
10


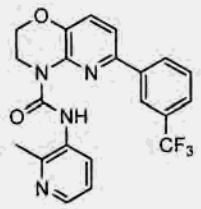
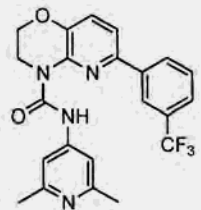
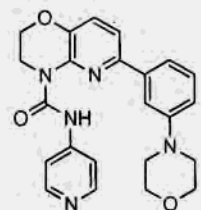
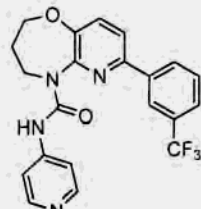
15

20

25

544 (463)	351		B	A	NT
545 (464)	401		ND	ND	NT
546 (465)	401		B	A	NT
547 (467)	419		A	A	NT
548 (473)	415		A	A	B

5	549 (475)	419		A	A	B
10	550 (489)	365		B	A	NT
15	551 (466)	415		A	A	B
20	552 (468)	429		B	A	NT
25	553 (469)	429		B	B	NT

554 (470)	415		A	A	NT
555 (472)	415		B	B	NT
556 (474)	429		A	A	A
557 (485)	418		A	A	B
558 (488)	415		B	A	NT

5

10

15

20

25

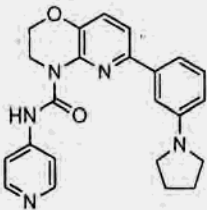
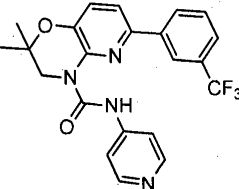
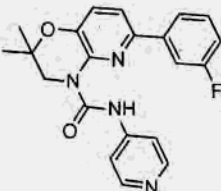
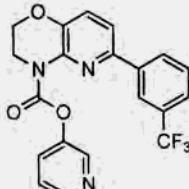
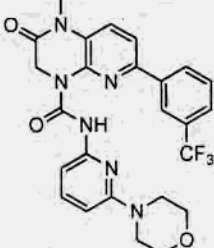
5

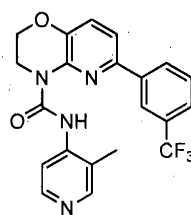
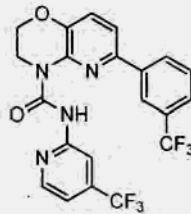
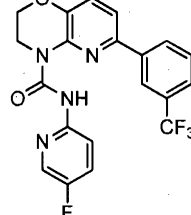
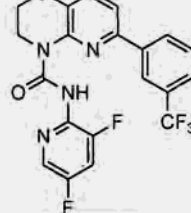
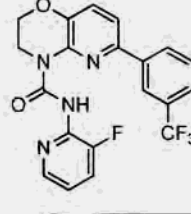
10

15

20

25

559 (484)	402		A	A	A
560 (486)	429		A	A	B
561 (487)	379		B	A	NT
562 (492)	402		C	B	NT
563 (458)	513		A	A	C

564 (476)	415		B	B	NT
565 (477)	469		B	B	NT
566 (478)	419		A	A	B
567 (479)	437		B	A	NT
568 (480)	419		B	A	NT

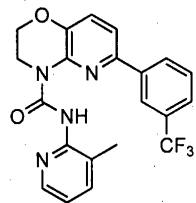
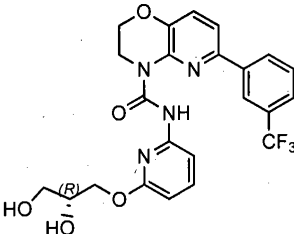
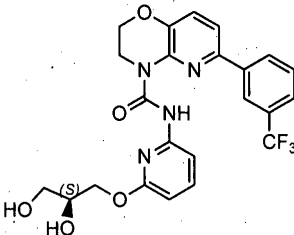
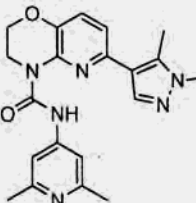
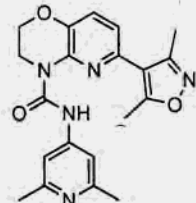
5

10

15

20

25

569 (481)	415		C	B	NT
570 (482)	491		A	A	A
571 (483)	491		A	A	A
572	379		B	A	NT
573	380		B	A	NT



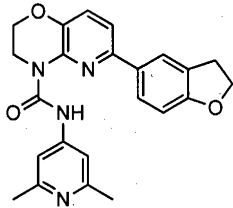
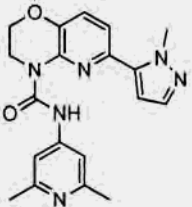
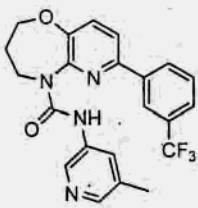
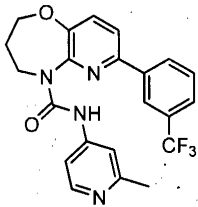
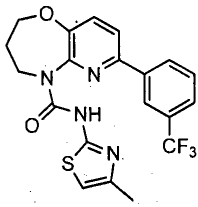
5

10

15

20

25

574	403		A	A	B
575	365		B	A	NT
576	429		B	A	NT
577	429		B	A	NT
578	435		A	A	B

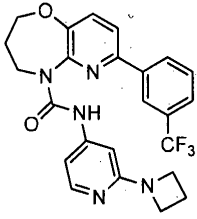
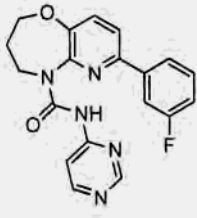
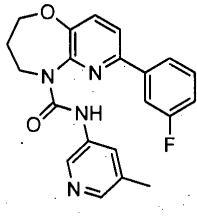
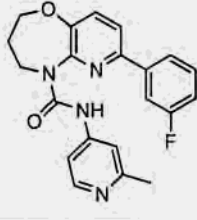
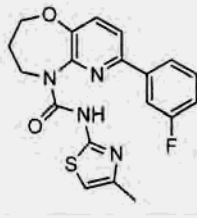
5

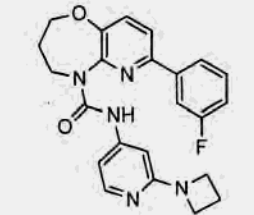
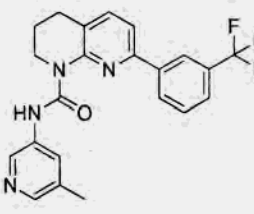
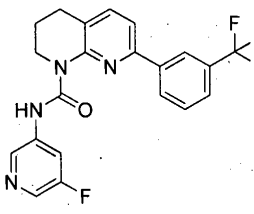
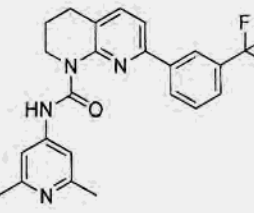
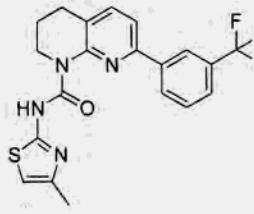
10

15

20

25

579	470		A	A	NT
580	366		B	A	NT
581	379		B	A	NT
582	379		B	A	NT
583	385		B	A	NT

584	420		B	A	NT
585	413		A	A	A
586	417		A	A	A
587	427		A	A	A
588	419		A	A	B

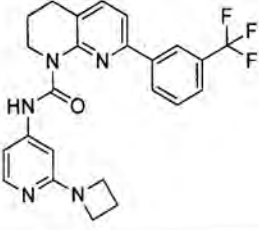
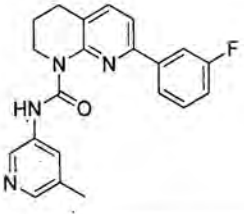
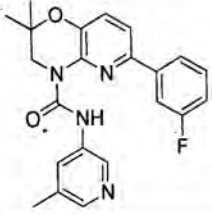
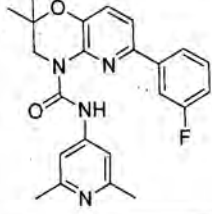
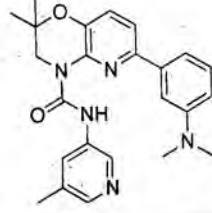
5

10

15

20

25

589	454		A	A	A
590	363		A	A	A
591	393		A	A	A
592	407		A	A	B
593	419		A	A	B

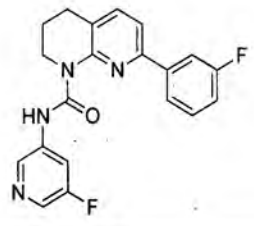
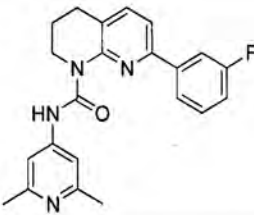
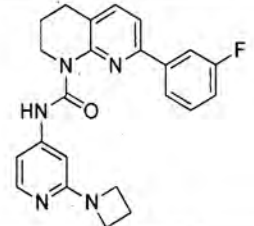
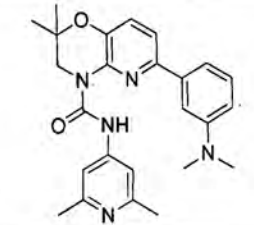
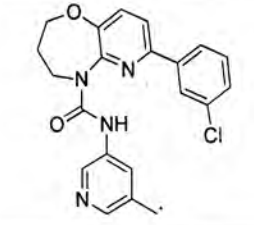
5

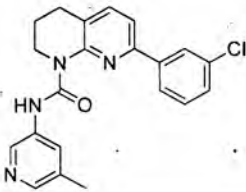
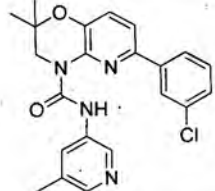
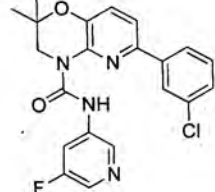
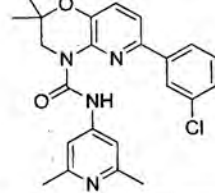
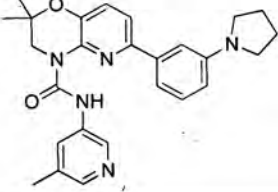
10

15

20

25

594	367		A	a	B
595	377		A	A	A
596	404		A	A	A
597	433		A	A	A
598	396		A	A	A

599	380		A	A	B
600	410		A	A	A
601	414		A	A	NT
602	424		A	A	B
603	445		A	A	B

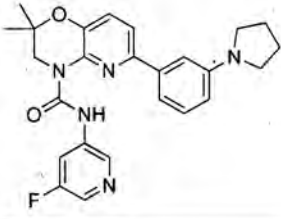
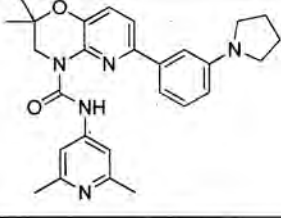
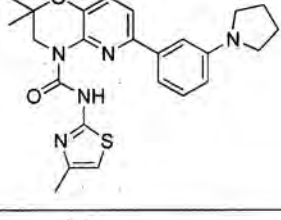
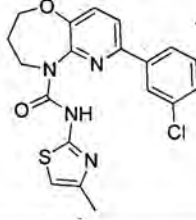
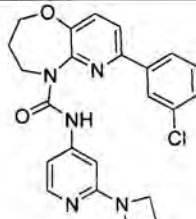
5

10

15

20

25

604	449		A	A	B
605	459		A	A	B
606	451		A	B	B
607	402		A	A	B
608	437		A	A	A

5

10

15

20

25

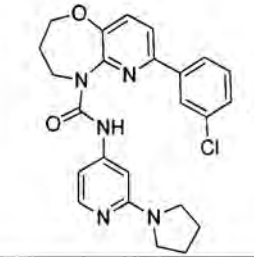
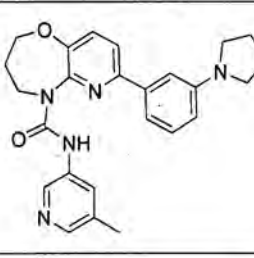
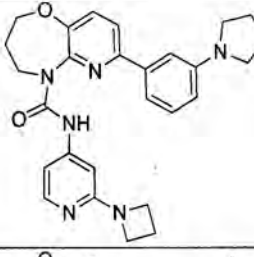
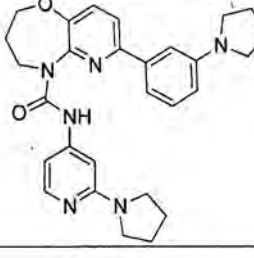
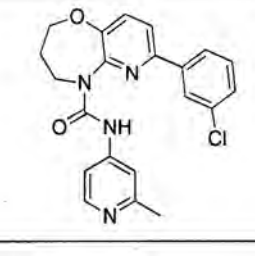
5

10

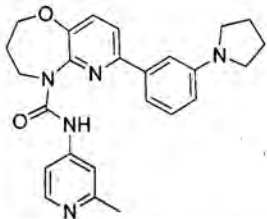
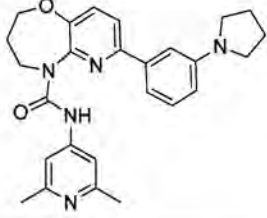
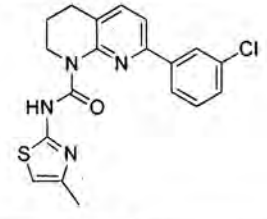
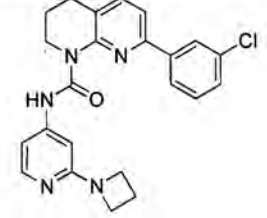
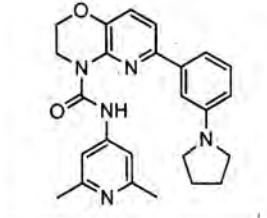
15

20

25

609	451		A	A	A
610	431		B	A	NT
611	472		A	A	A
612	486		A	A	A
613	396		A	A	A



614	431		A	A	B
615	445		A	A	A
616	386		A	A	B
617	421		A	A	A
618	431		A	A	B

5

10

15

20

25

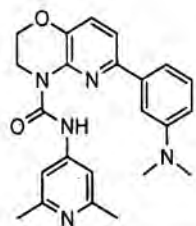
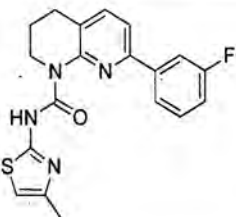
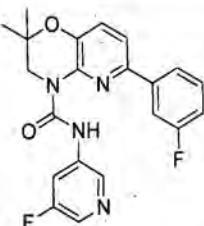
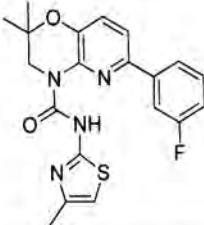
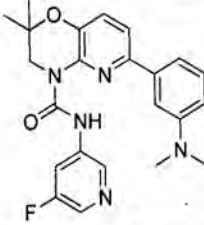
5

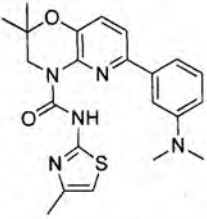
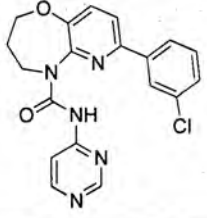
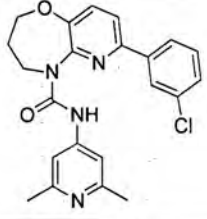
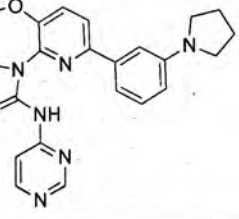
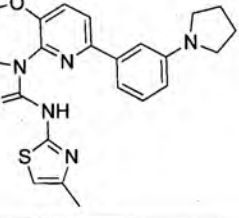
10

15

20

25

619	404		A	A	A
620	369		A	A	A
621	397		B	A	NT
622	399		A	A	B
623	422		A	A	B

624	425		A	A	A
625	383		A	A	NT
626	410		A	A	A
627	417		B	A	NT
628	437		B	B	NT

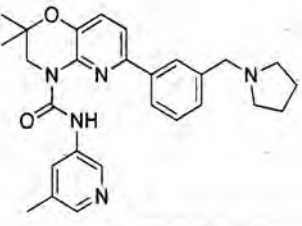
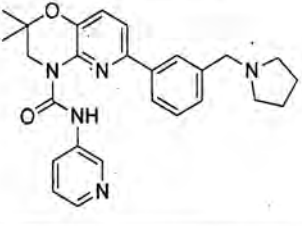
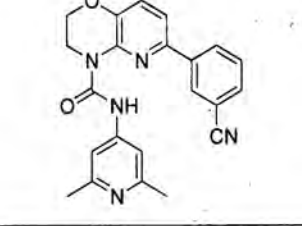
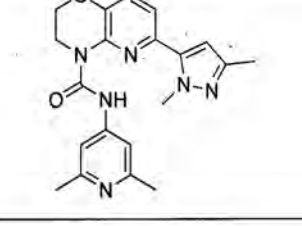
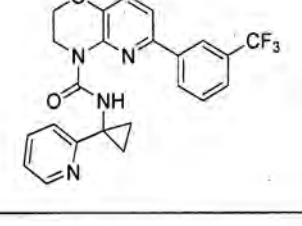
5

10

15

20

25

5 629	459		B	A	NT
10 630	445		B	A	NT
15 631	386		A	A	B
20 632	379		B	A	NT
25 633	441		C	B	NT

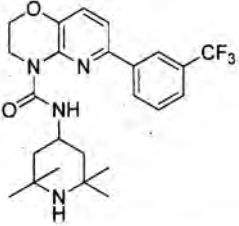
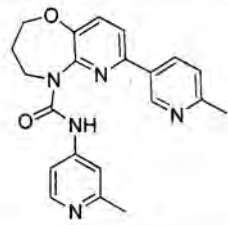
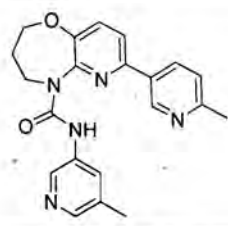
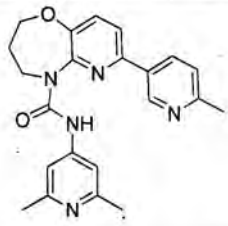
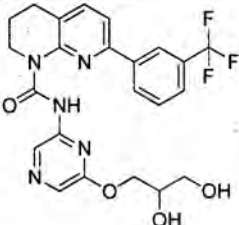
5

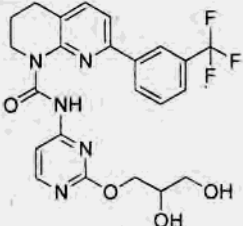
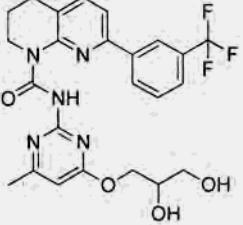
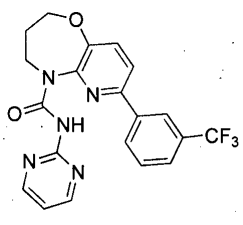
10

15

20

25

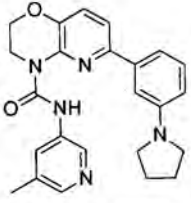
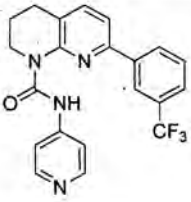
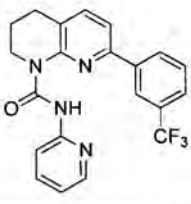
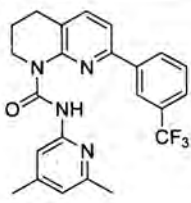
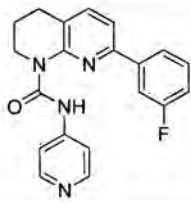
634	464		C	B	NT
635	376		C	B	NT
636	376		C	B	NT
637	390		B	A	NT
638	490		A	A	A

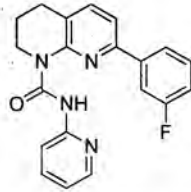
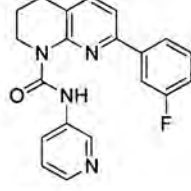
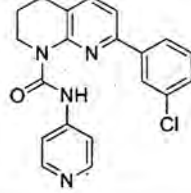
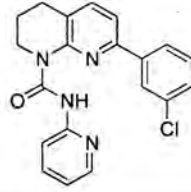
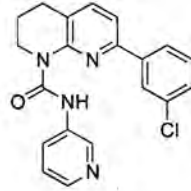
639	490		A	A	A
640	504		B	A	NT
643	416		B	A	NT

5

10

15

5 644	416		A	A	A
10 645	399		A	A	A
15 646	399		A	A	A
20 647	427		A	A	B
25 648	349		A	A	NT

649	349		A	A	NT
650	349		B	A	NT
651	366		A	A	NT
652	366		A	A	NT
653	366		A	A	B

5

10

15

20

25



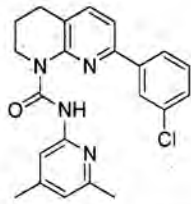
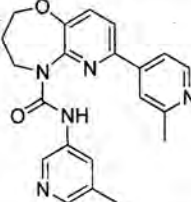
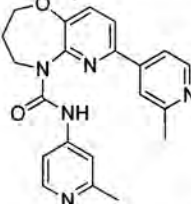
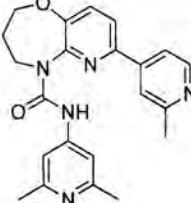
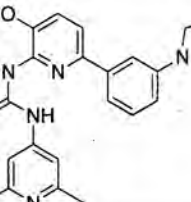
5

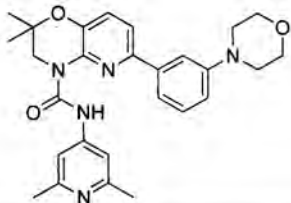
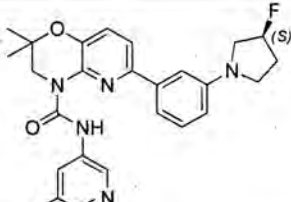
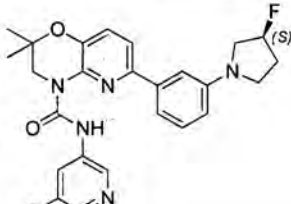
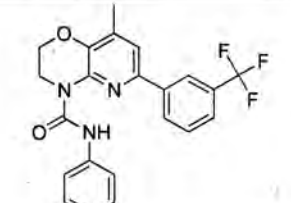
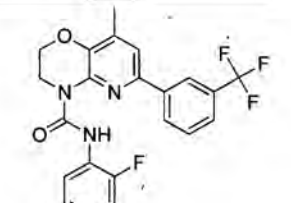
10

15

20

25

654	394		A	A	B
655	376		B	B	NT
656	376		B	A	NT
657	390		B	A	NT
658	477		A	A	B

659	475		A	A	A
660	463		A	A	B
661	466		A	A	B
662	415		A	A	A
663	433		A	A	B


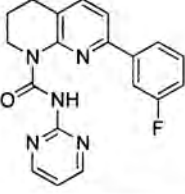
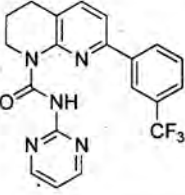
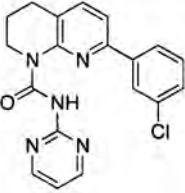
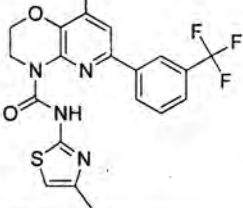
5

10

15

20

25

664	377		A	A	B
665	350		B	A	NT
666	400		A	A	NT
667	367		B	A	NT
668	435		A	A	B

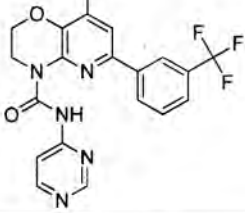
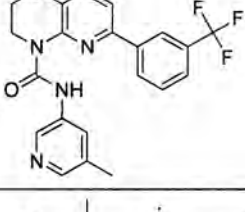
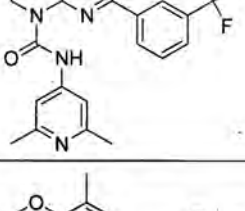
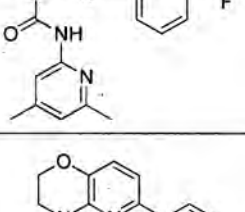
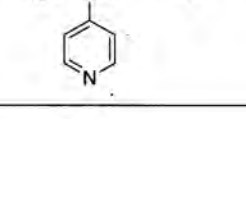
5

10

15

20

25

5	669	416		A	A	B
10	670	429		A	A	B
15	671	443		A	A	A
20	672	443		A	B	B
25	673	333		A	A	NT

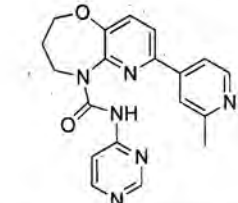
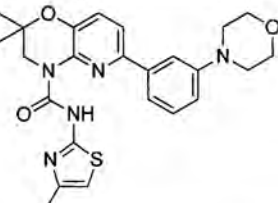
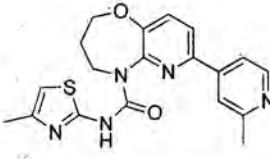
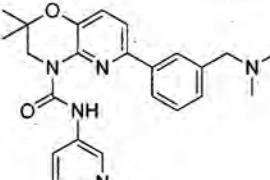
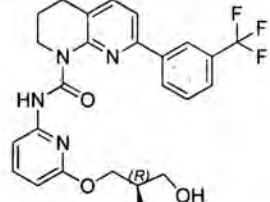
5

10

15

20

25

674	363		B	A	NT
675	467		A	A	A
676	382		B	A	NT
677	419		B	A	NT
678	489		A	A	B

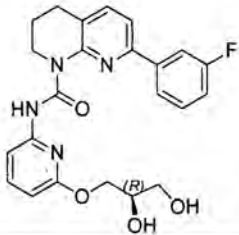
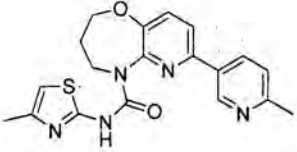
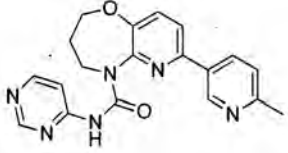

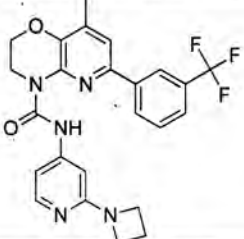
5

10

15

20

25

679	439		A	A	NT
680	382		B	A	NT
681	363		C	B	NT
682	505		A	A	A
683	470		A	A	B

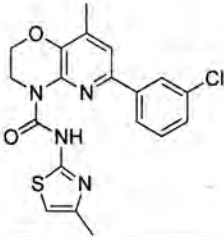
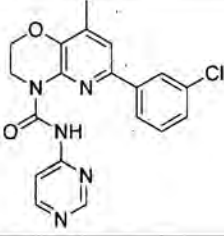
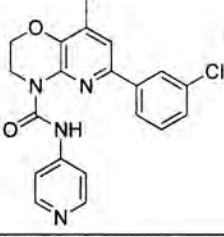
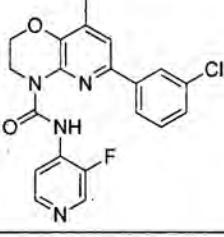
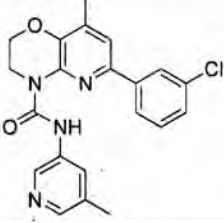
5

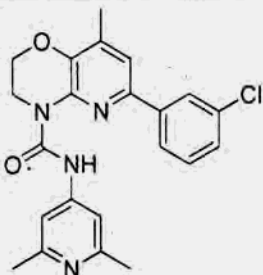
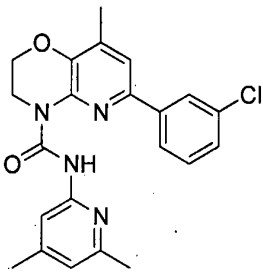
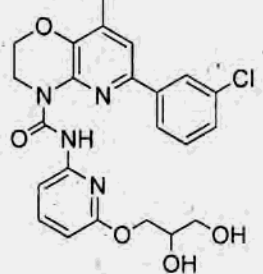
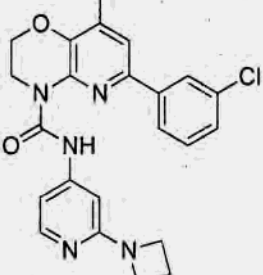
10

15

20

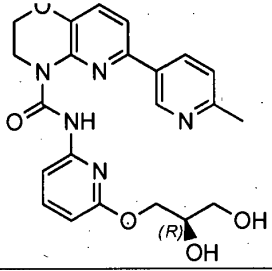
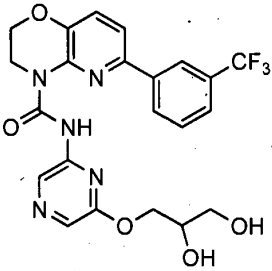
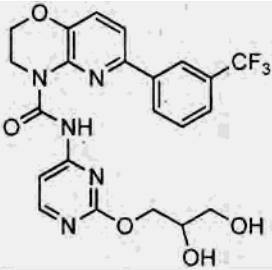
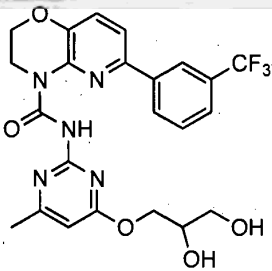
25

684	402		A	A	B
685	383		A	A	NT
686	382		A	A	NT
687	400		A	A	NT
688	396		A	A	B

5	689	410		A	A	B
10	690	410		A	A	B
15	691	472		A	A	A
20	692	437		A	A	B

25



5	694	438		B	A	NT
10	696	492		A	A	A
15	697	492		A	A	B
20	698	506		B	B	NT

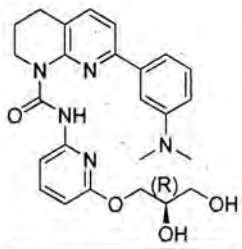
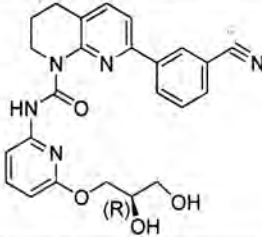
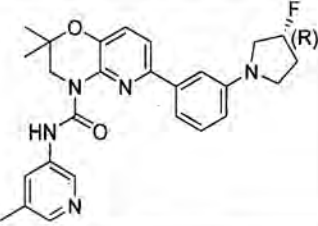
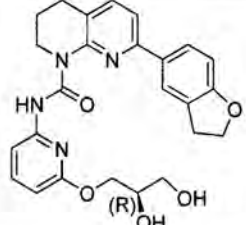
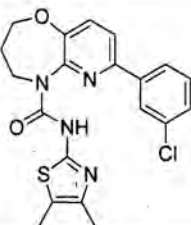
5

10

15

20

25

699	465		A	A	A
700	446		A	A	A
701	463		A	A	A
702	463		A	A	NT
703	416		A	A	NT

5

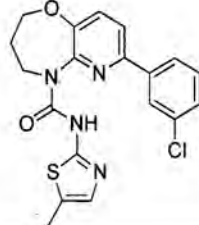
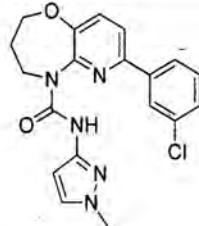
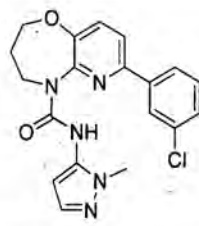
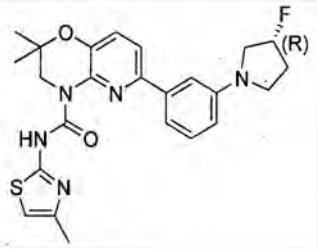
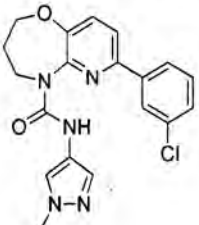
10

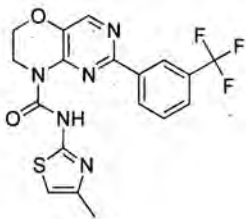
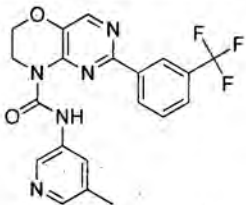
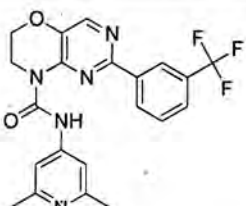
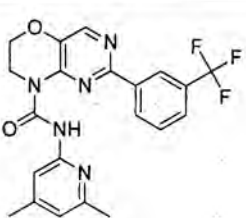
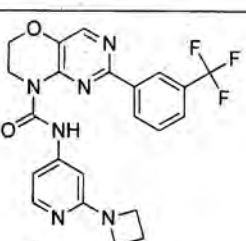
15

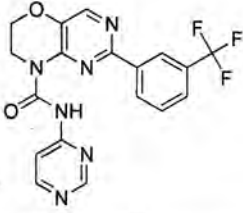
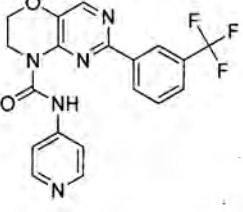
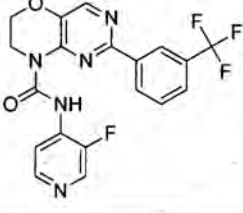
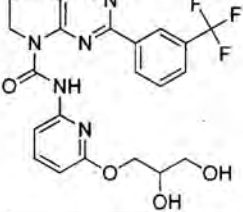
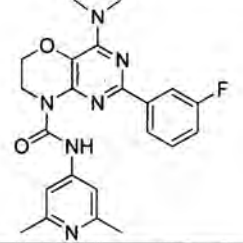
20

25

30

704	402		B <sub>L</sub>	B	NT
705	385		B	A	NT
706	385		C	B	NT
707	469		A	A	B
708	385		B	A	NT

5 709	422		C	B	NT
10 710	416		A	A	B
15 711	430		A	A	B
20 712	430		C	B	NT
25 713	457		A	A	B

714	403		B	B	NT
715	402		B	B	NT
716	420		B	A	NT
717	492		A	B	B
718	449		B	B	NT

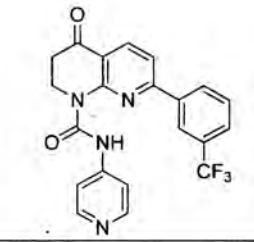
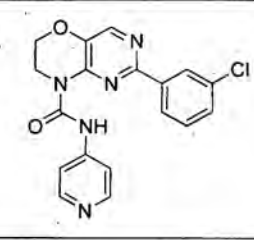
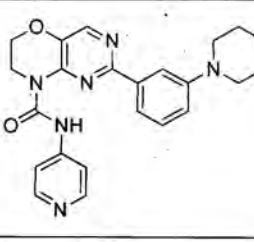
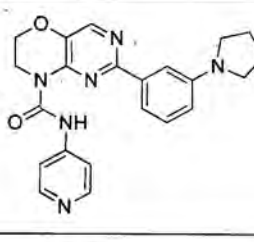
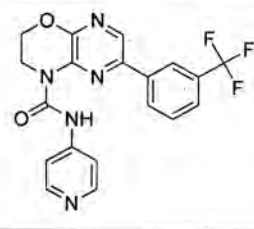
5

10

15

20

25

719	413		B	A	NT
720	369		B	B	NT
721	419		B	A	NT
722	403		B	A	NT
723	402		B	B	NT

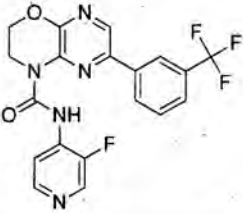
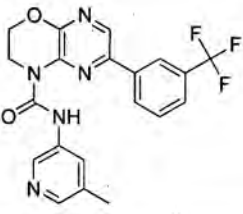
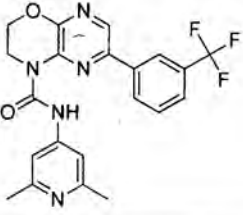
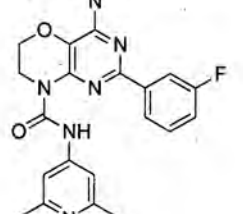
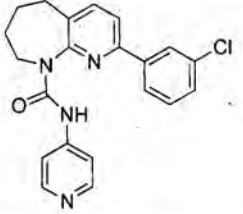
5

10

15

20

25

724	420		B	A	NT
725	416		B	A	NT
726	430		A	A	NT
727	423		A	B	NT
728	380		B	A	NT

5

10

15

20

25

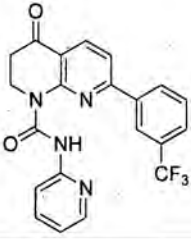
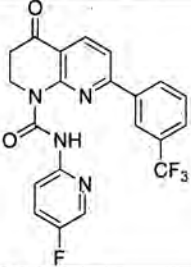
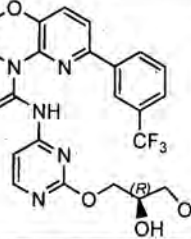
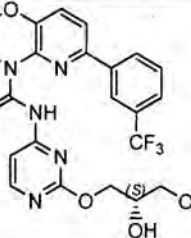
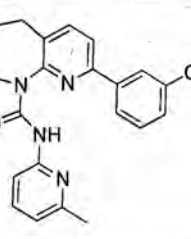
5

10

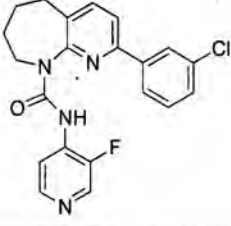
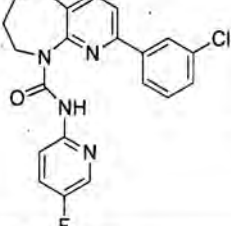
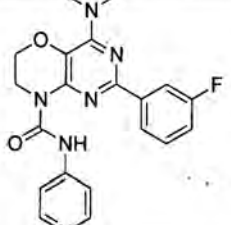
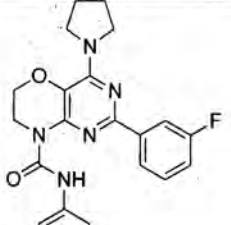
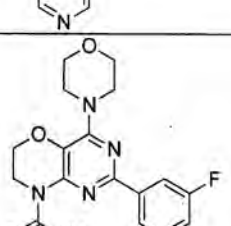
15

20

25

729	413		B	A	NT
730	431		B	B	NT
731	492		C	B	NT
732	492		C	B	NT
733	394		C	B	NT



5	734	398		B	A	NT
10	735	398		C	B	NT
15	736	395		C	B	NT
20	737	421		C	B	NT
25	738	437		C	B	NT

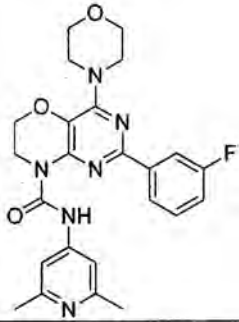

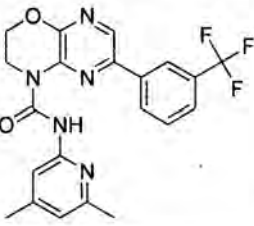


5

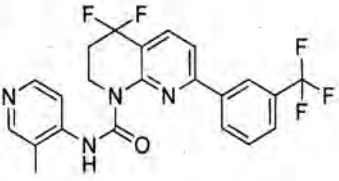


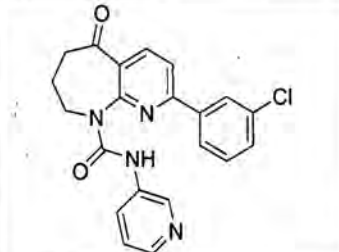
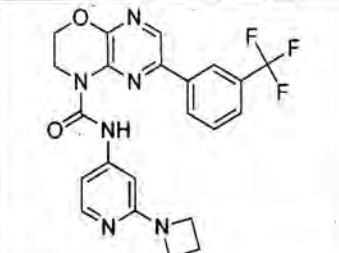
10

15

20

25

739	465		B	B	NT
740	422		C	B	NT
741	430		B	A	NT
742	492		A	A	NT
743	435		B	A	NT

744	449		C	B	NT
745	525		A	A	A
746	453		B	B	NT
747	394		B	A	NT
748	457		A	A	NT

5

10

15

20

25

30

5

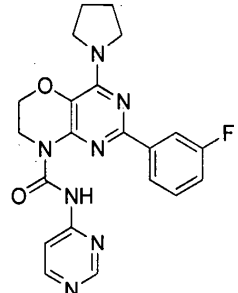
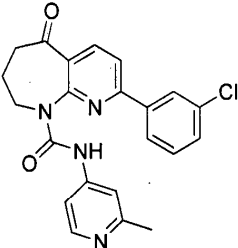
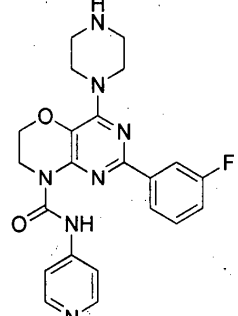
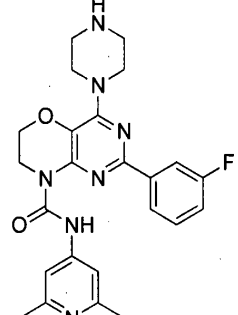
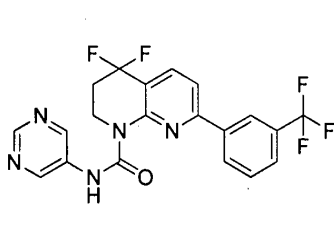
10

15

20

25

30

749	422		NT	NT	NT
750	408		A	A	B
751	436		B	B	NT
752	465		B	A	NT
753	436		B	A	NT

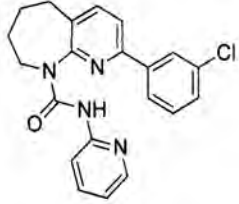
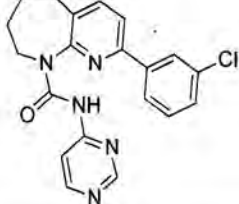
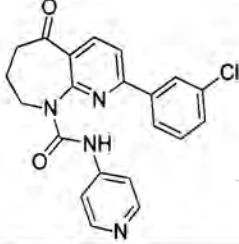
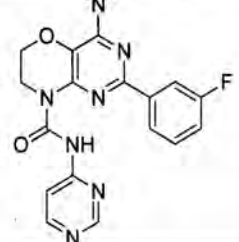
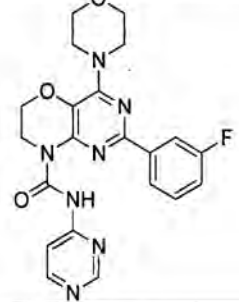
5

10

15

20

25

754	380		B	B	NT
755	381		B	A	NT
756	394		B	A	NT
757	396		C	B	NT
758	438		C	B	NT

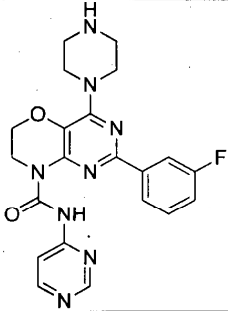
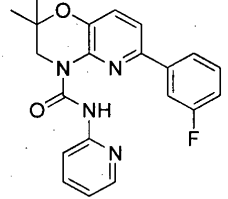
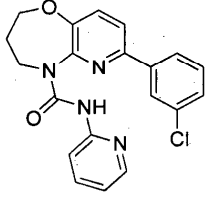
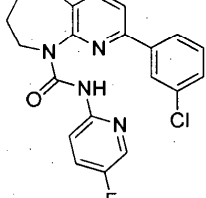
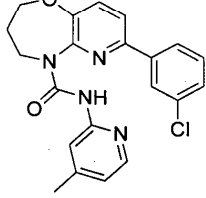
5

10

15

20

25

759	437		B	A	NT
760	379		B	A	NT
761	382		B	A	NT
762	400		B	B	NT
763	396		B	A	NT

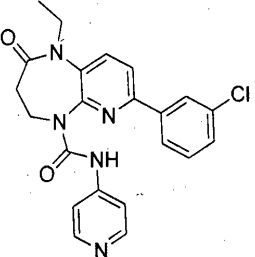
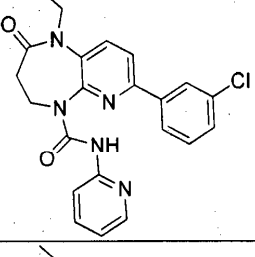
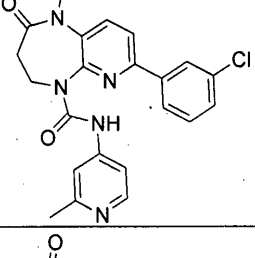
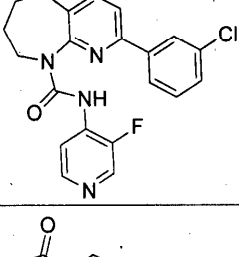
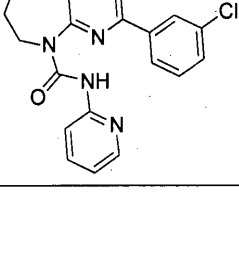
5

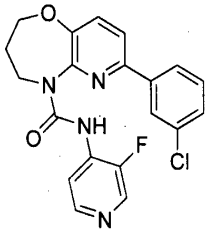
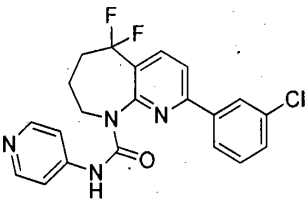
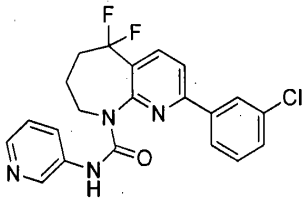
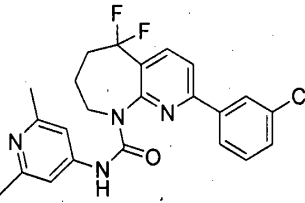
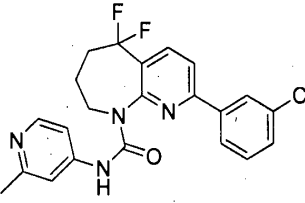
10

15

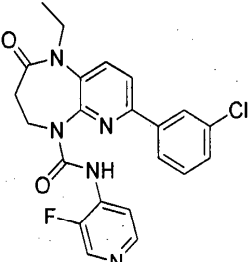
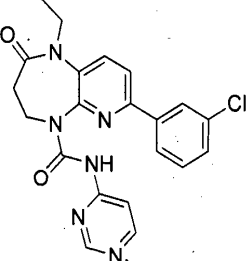
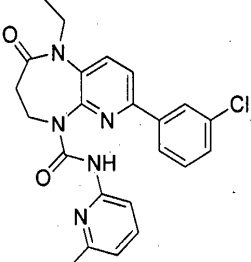
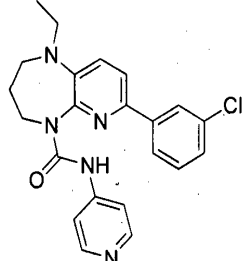
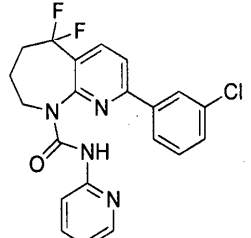
20

25

764	423		NT	NT	NT
765	423		C	B	NT
766	437		NT	NT	NT
767	412		B	B	NT
768	394		A	A	NT

5 769	400		B	A	NT
10 770	416		C	B	NT
15 771	416		C	B	NT
20 772	444		B	A	NT
25 773	430		B	A	NT



774	441		C	B	NT
775	424		C	B	NT
776	437		C	B	NT
777	409		B	A	NT
778	416		C	B	NT

5

10

15

20

25

30

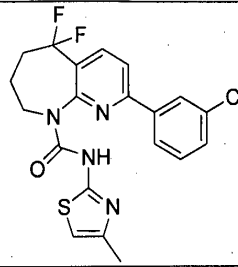
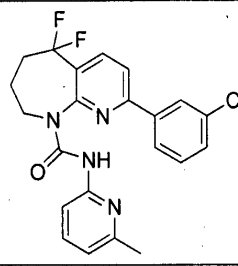
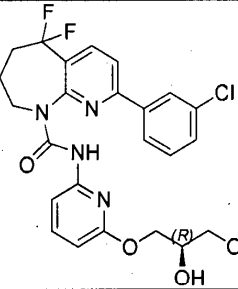
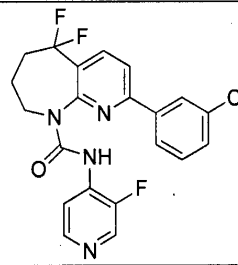
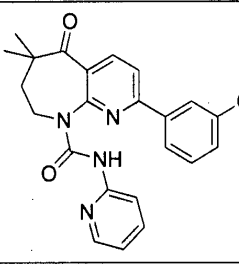
5

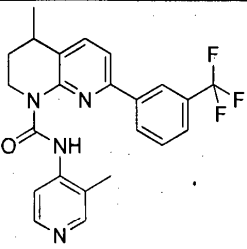
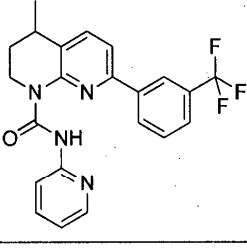
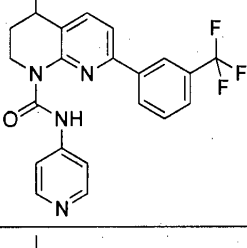
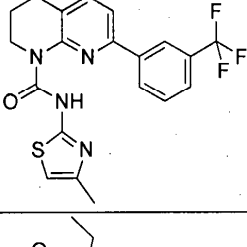
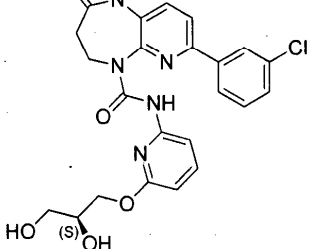
10

15

20

25

779	436		C	B	NT
780	430		C	B	NT
781	506		B	A	NT
782	434		C	B	NT
783	422		C	B	NT

5	784	427		B	A	NT
10	785	413		A	A	NT
15	786	413		A	A	A
20	787	433		A	A	B
25	788	513		C	B	NT

5

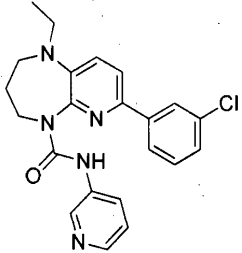
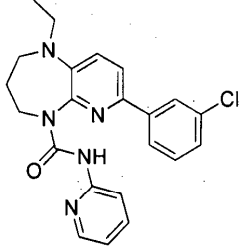
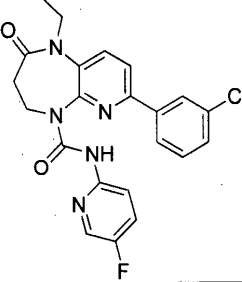
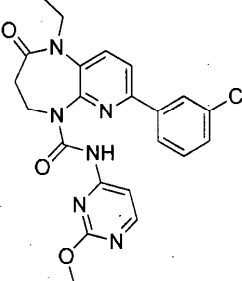
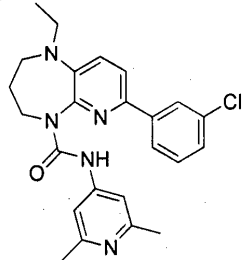
10

15

20

25

30

789	409		B	A	NT
790	409		C	B	NT
791	441		C	B	NT
792	454		C	B	NT
793	437		A	A	A

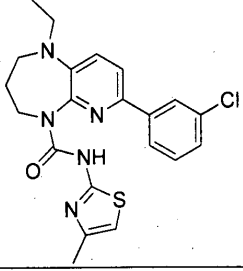
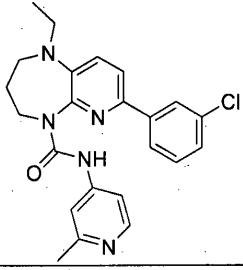
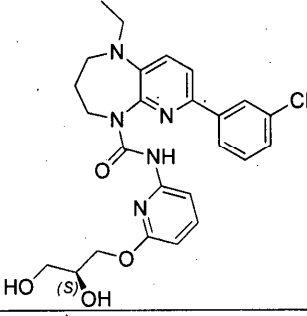
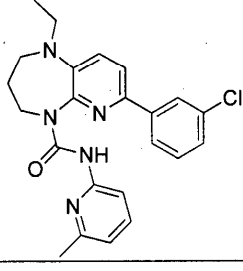
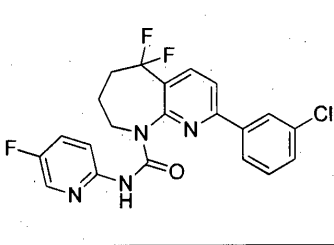
5

10

15

20

25

794	429		A	A	A
795	423		A	A	A
796	499		B	A	NT
797	423		C	B	NT
798	434		C	B	NT

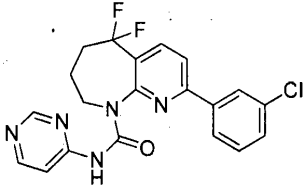
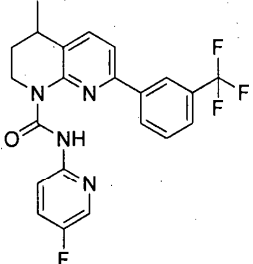
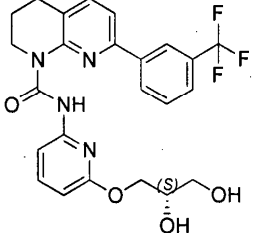
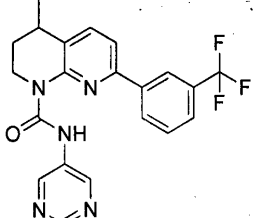
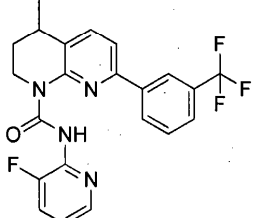
5

10

15

20

25

799	417		B	B	NT
800	431		A	B	A
801	503		A	A	A
802	414		A	A	NT
803	431		B	A	NT

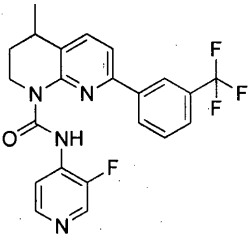
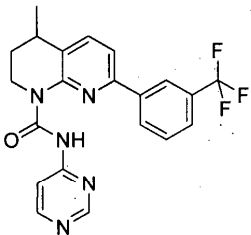
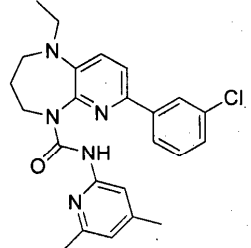
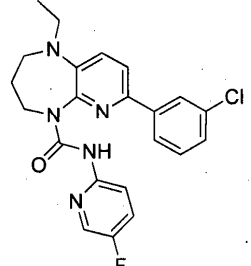
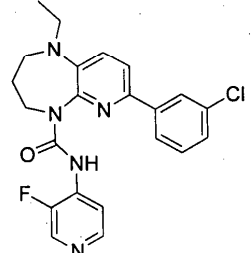
5

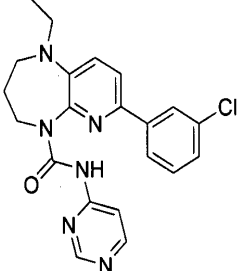
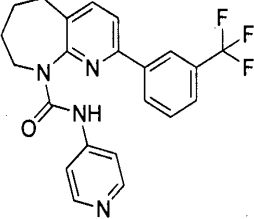
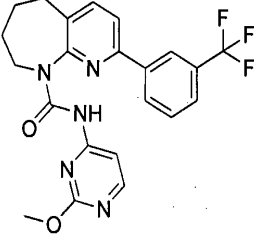
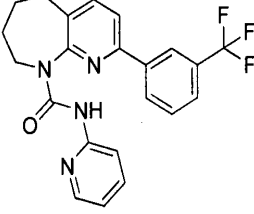
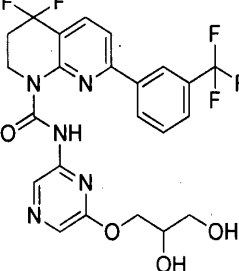
10

15

20

25

804	431		A	A	A
805	414		A	A	A
806	437		C	B	NT
807	427		C	B	NT
808	427		B	A	NT

809	410		B	A	NT
810	413		B	A	NT
811	444		B	B	NT
812	413		B	B	NT
813	526		A	A	A

5

10

15

20

25

30



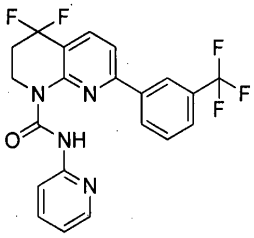
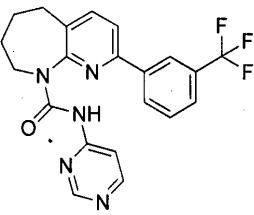
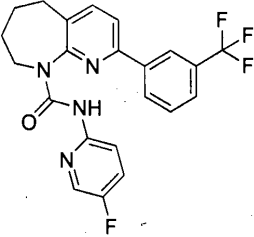
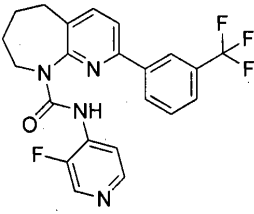
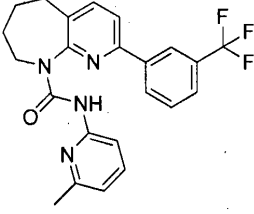
5

10

15

20

25

814	435		C	B	NT
815	414		B	A	NT
816	431		C	B	NT
817	431		B	A	NT
818	427		C	B	NT

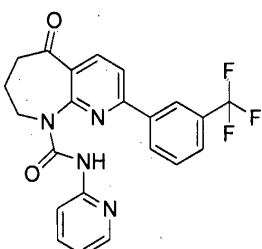
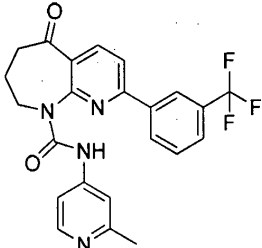
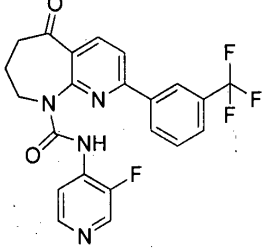
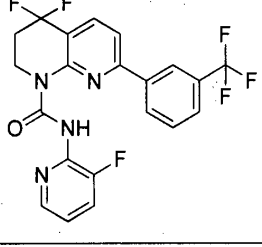
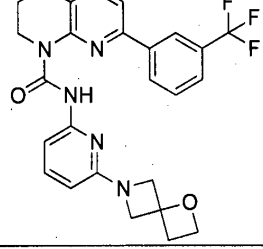
5

10

15

20

25

819	427		A	A	NT
820	441		A	A	NT
821	445		B	A	NT
822	453		B	B	NT
823	498		A	A	B

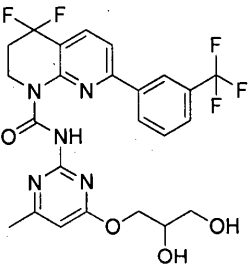
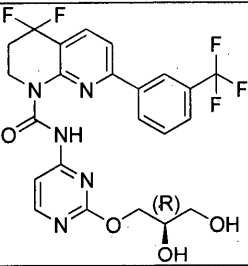
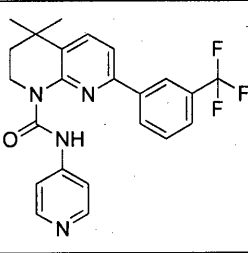
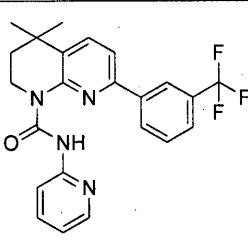
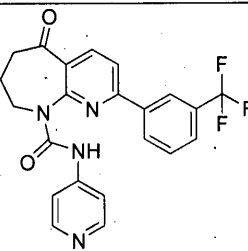
5

10

15

20

25

824	540		B	B	NT
825	526		A	A	A
826	427		A	A	NT
827	427		A	A	NT
828	427		B	A	NT

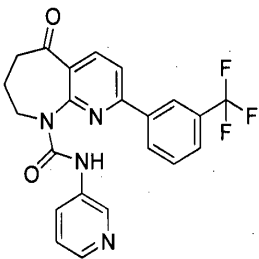
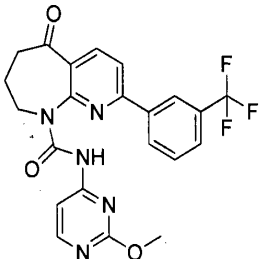
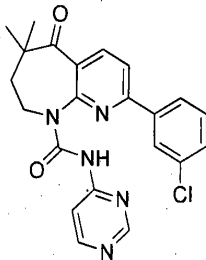
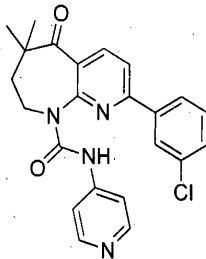
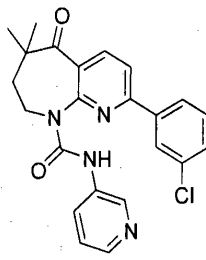
5

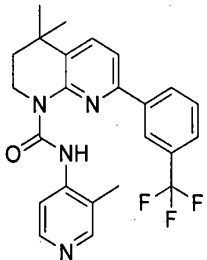
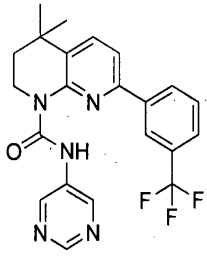
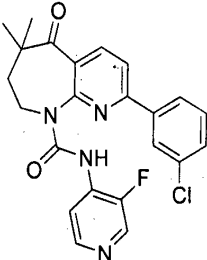
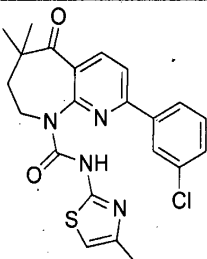
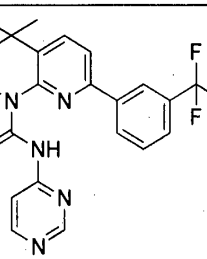
10

15

20

25

829	427		B	A	NT
830	458		A	A	B
831	423		NT	NT	NT
832	422		B	B	NT
833	422		C	B	NT

5	834	441		B	B	NT
10	835	428		B	A	NT
15	836	440		B	B	NT
20	837	442		B	B	NT
25	838	428		A	A	B

30

5

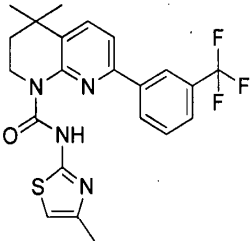
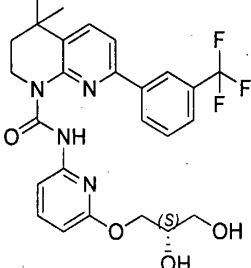
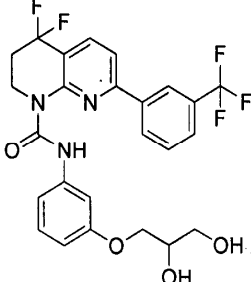
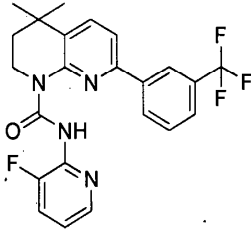
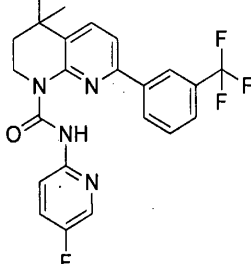
10

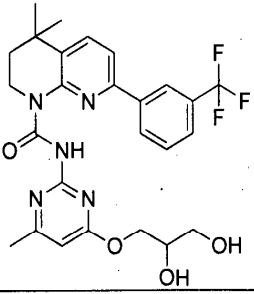
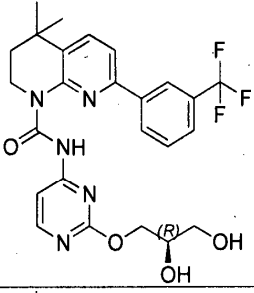
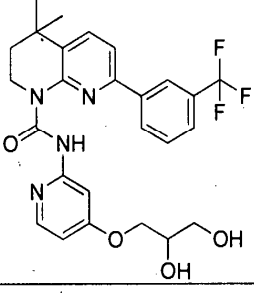
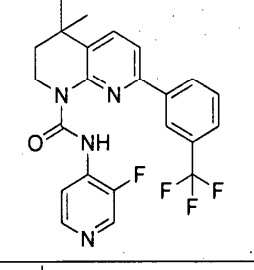
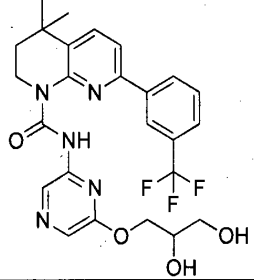
15

20

25

30

839	447		A	A	A
840	518		A	A	A
841	524		A	A	NT
842	445		B	B	NT
843	445		B	B	NT

844	533		B	A	NT
845	519		A	A	A
846	518		A	A	NT
847	445		C	B	NT
848	519		A	A	A

5

10

15

20

25

30

5

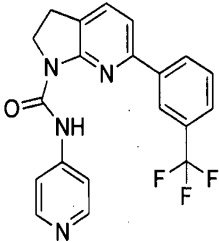
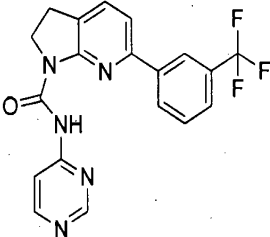
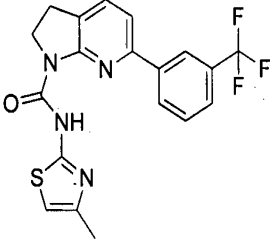
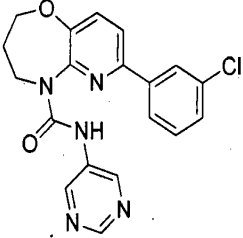
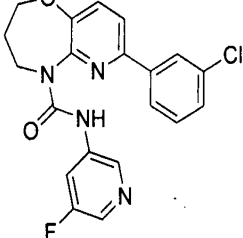
10

15

20

25

30

849	385		A	A	A
850	386		A	A	B
851	405		A	A	B
852	383		B	A	NT
853	400		B	A	NT



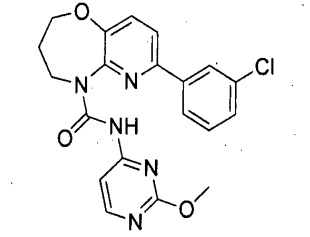
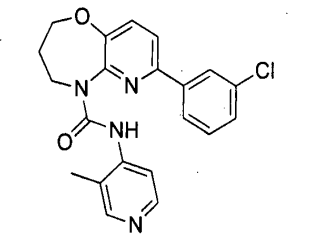
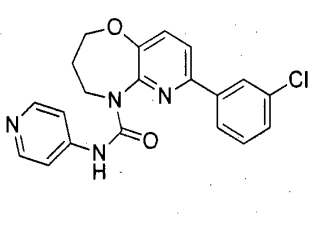
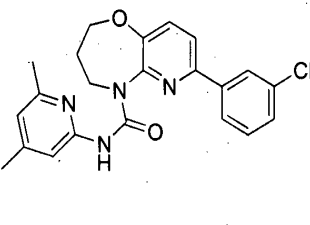
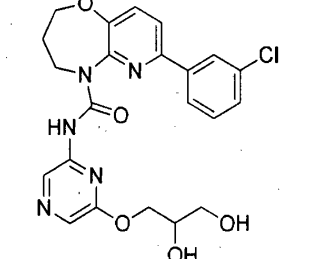
5

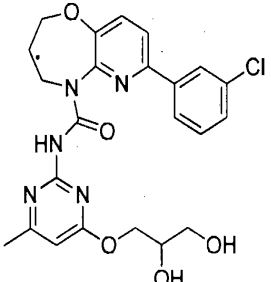
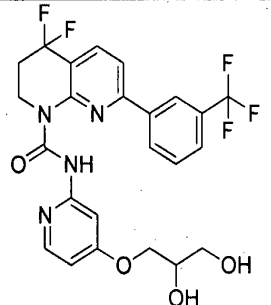
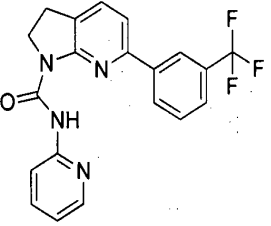
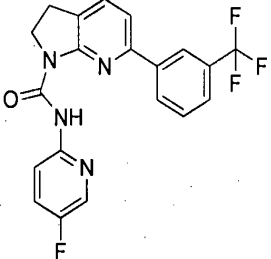
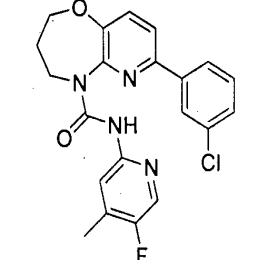
10

15

20

25

854	413		B	A	NT
855	396		B	B	NT
856	382		B	A	NT
857	410		C	B	NT
858	473		A	A	NT

5	859	487		B	A	NT
10	860	525		A	A	A
15	861	385		A	A	B
20	862	403		NT	NT	NT
25	863	414		B	B	NT

30

5

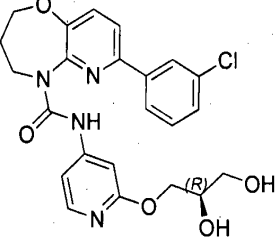
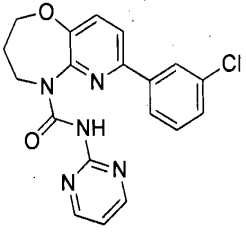
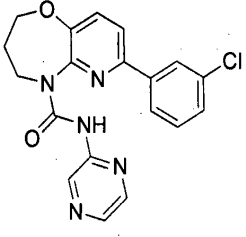
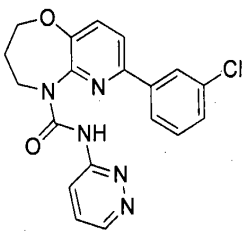
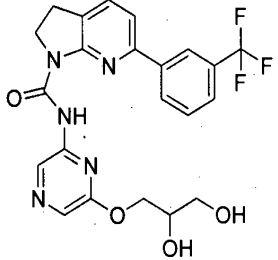
10

15

20

25

30

864	472		B	A	A
865	383		B	A	NT
866	383		B	A	NT
867	383		B	A	NT
868	476		A	A	A

5

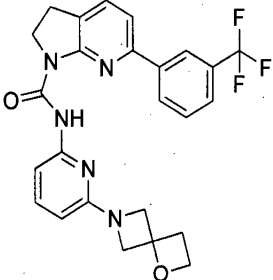
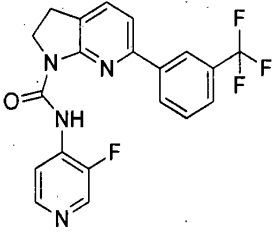
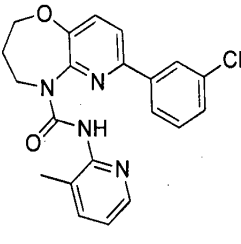
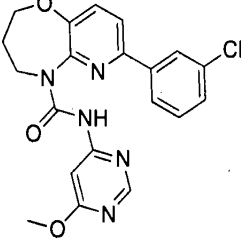
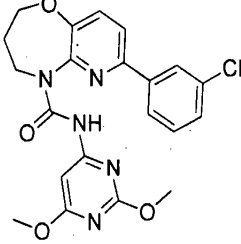
10

15

20

25

30

869	482		A	A	A
870	403		A	A	A
871	396		C	B	NT
872	413		A	A	NT
873	443		A	A	B

5

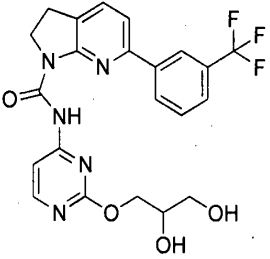
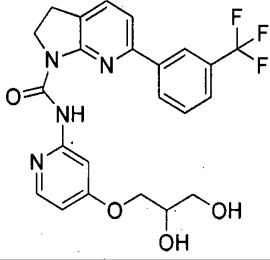
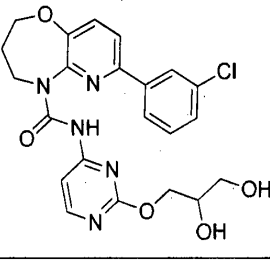
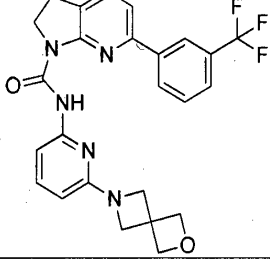
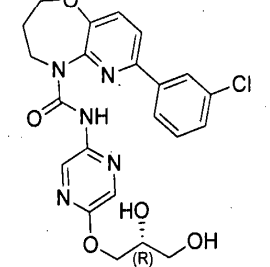
10

15

20

25

30

874	476		A	A	B
875	475		A	A	A
876	473		A	A	A
877	482		A	A	A
878	473		A	A	A

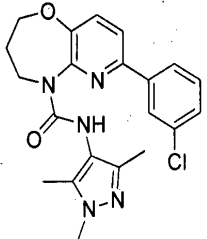
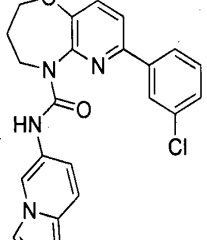
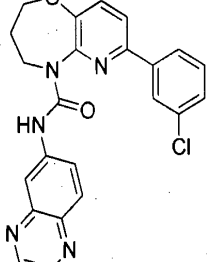
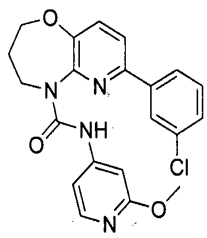
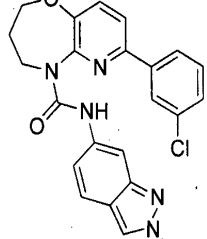
5

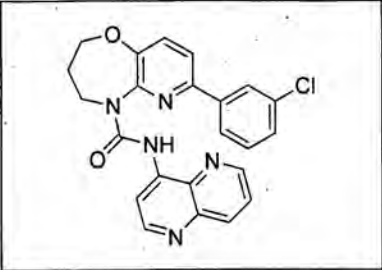
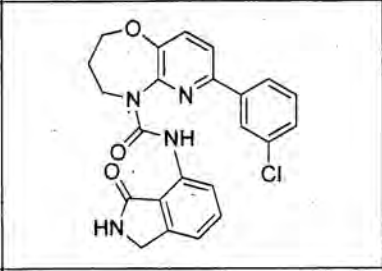
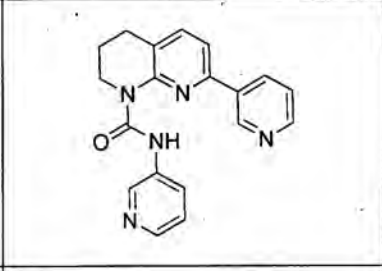
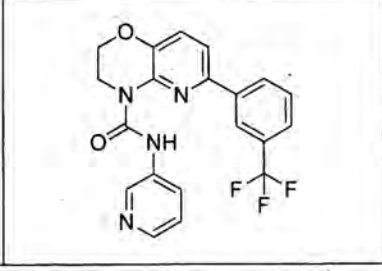
10

15

20

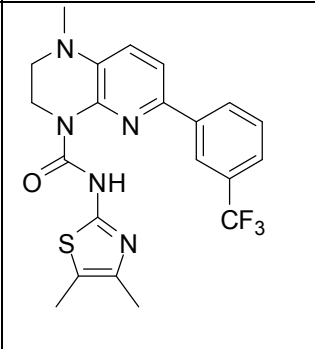
25

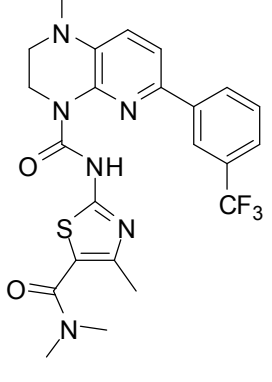
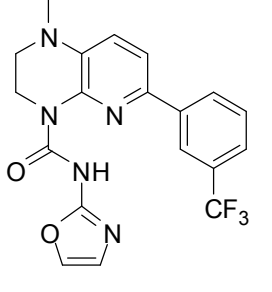
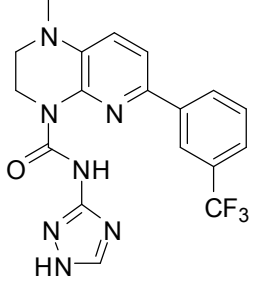
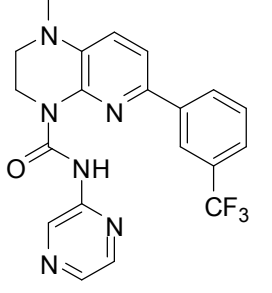
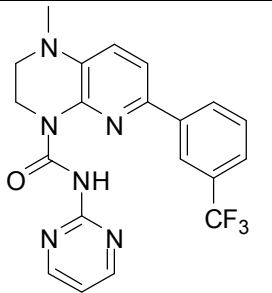
879	413		C	B	NT
880	421		A	A	A
881	433		A	A	B
882	412		A	A	B
883	435		A	A	A

5	884	433		B	A	NT
10	885	436		B	B	NT
15	886 (400)	332		B	A	B
20	887 (401)	401		A	A	B

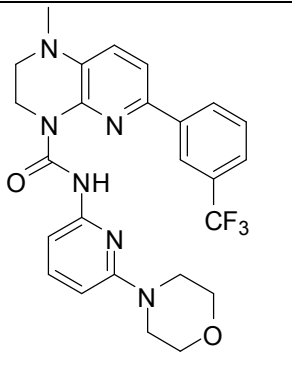
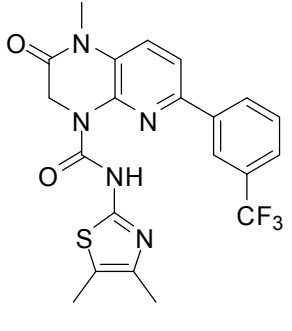
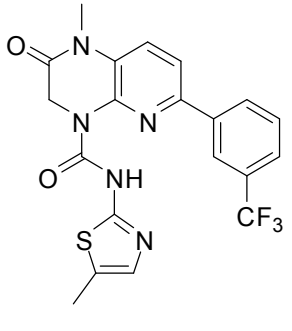
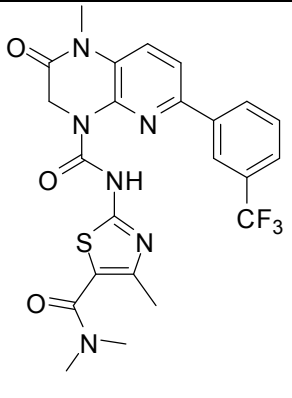
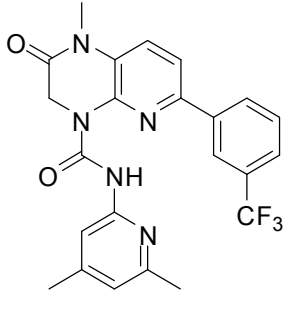
Los compuestos de la tabla 2 se podrían hacer usando la metodología antes descrita.

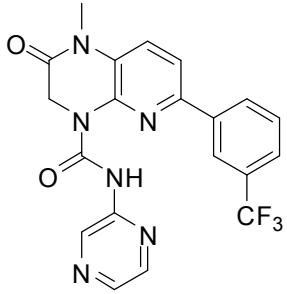
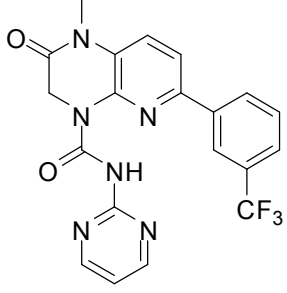
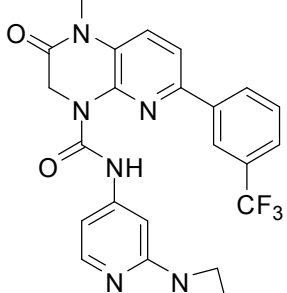
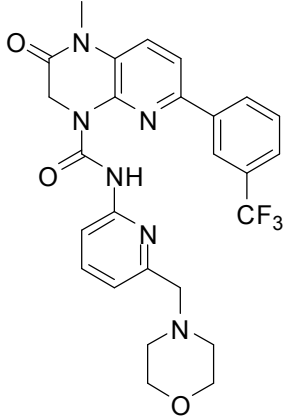
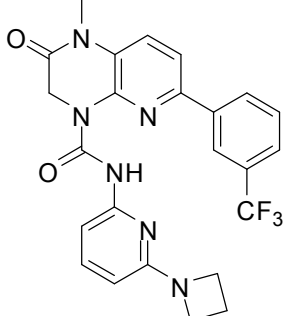
25 Tabla 2

Comp. nº	Calculado [M + H] <sup>+</sup>	Estructura
443	448	

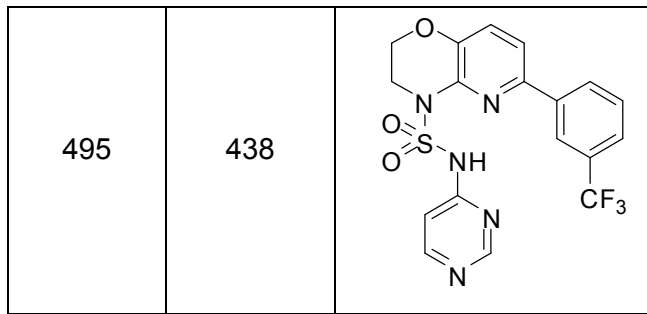
444	505	
445	404	
446	404	
447	415	
448	415	



449	499	
450	462	
451	448	
452	519	
453	456	

454	429	
455	429	
456	483	
457	527	
459	483	

471	469	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
490	415	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccncc2C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
491	365	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccncc2C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
493	487	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)Oc2ccn(c2)N3CCOCC3C4=CC=C(C=C4)N5CCOCC5</chem>
494	437	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)NS(=O)(=O)c2ccncc2C3=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>



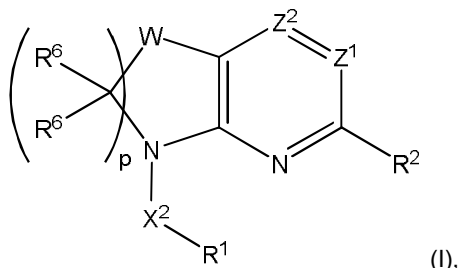
En una realización, el compuesto de la invención se selecciona de cualquiera de los números de compuestos 500, 501, 502, 503, 506, 507, 508, 510, 511, 513, 514, 517, 519, 529, 531, 533, 535, 536, 537, 538, 539, 541, 547, 548, 549, 551, 554, 556, 557, 559, 560, 563, 566, 570, 571, 574, 578, 579, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 623, 624, 625, 626, 631, 638, 639, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 652, 653, 654, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 666, 668, 669, 670, 671, 673, 675, 678, 679, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 695, 696, 697, 699, 700, 701, 702, 703, 707, 710, 711, 713, 726, 742, 745, 748, 750, 768, 785, 786, 787, 793, 794, 795, 801, 802, 804, 805, 813, 819, 820, 823, 825, 826, 827, 830, 838, 839, 840, 841, 845, 846, 848, 849, 850, 851, 858, 860, 861, 868, 869, 870, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883 y 887

La presente invención proporciona entre otras cosas compuestos activadores de sirtuina y métodos de uso de los mismos. Aunque se han descrito realizaciones específicas de la invención en cuestión, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva. El alcance completo de la invención se debe determinar por referencia a las reivindicaciones, y la memoria descriptiva.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por

(a) fórmula estructural (I):



5 un tautómero, o una de sus sales, en donde:

cada uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  es CR; y

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

W se selecciona de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>),

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

15 R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo alifático y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>),

20 R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

30 dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, fluoro, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

35 cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoro, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable, con hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

p es 1, 2 o 3;

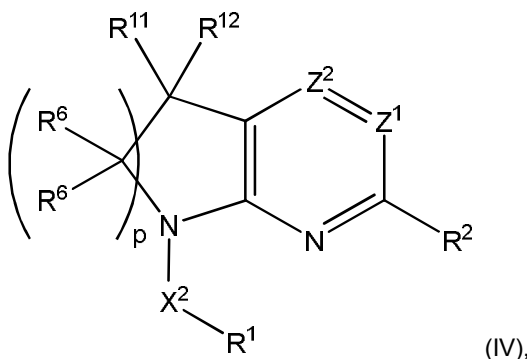
40 X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-†,

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\dagger$ , y  $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\dagger$ , en donde:

$\dagger$  representa donde  $\text{X}^2$  está unido a  $\text{R}^1$ ; y

cada  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{CF}_3$  y (alquil  $\text{C}_1-\text{C}_3$ )- $\text{CF}_3$ ;

(b) fórmula estructural (IV)



5

un tautómero, o una de sus sales, en donde:

cada uno de  $\text{Z}^1$  y  $\text{Z}^2$  se seleccionan independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de  $\text{Z}^1$  y  $\text{Z}^2$  es CR; y

10

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido con flúor,  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) sustituido con flúor,  $-\text{S}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) sustituido con flúor, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $-\text{S}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ); cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ ,  $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{O}$ -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_3$ )- $\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ , y  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ;

$\text{R}^{11}$  se selecciona de halógeno y  $\text{R}^{12}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  sustituido con flúor,

15

cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  sustituido con flúor, o dos  $\text{R}^6$  unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar  $=\text{O}$ ,

20

$\text{R}^1$  se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde  $\text{R}^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $=\text{O}$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido con flúor,  $-\text{O}-\text{R}^3$ ,  $-\text{S}-\text{R}^3$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ , y  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ , y cuando  $\text{R}^1$  es fenilo,  $\text{R}^1$  está también opcionalmente sustituido con  $-\text{O}$ -(heterociclo saturado),  $-\text{O}$ -(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

25

$\text{R}^2$  se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde  $\text{R}^2$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido con flúor,  $-\text{O}-\text{R}^3$ ,  $-\text{S}-\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{O}$ -fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando  $\text{R}^2$  es fenilo,  $\text{R}^2$  está también opcionalmente sustituido con  $-\text{O}$ -(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de  $\text{R}^2$  está opcionalmente sustituido con halógeno,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_2$  sustituido con flúor,  $-\text{O}$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) sustituido con flúor,  $-\text{O}$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $-\text{S}$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $-\text{S}$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) sustituido con flúor,  $-\text{NH}$ -alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), y  $-\text{N}$ -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )<sub>2</sub>;

30

cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $-\text{C}_1-\text{C}_4$ ; o

35

dos  $\text{R}^3$  se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S,  $\text{S}(\text{=O})$ ,  $\text{S}(\text{=O})_2$ , y O, en donde:

cuando  $\text{R}^3$  es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de  $-\text{OH}$ , fluoro,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ , y  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ , y

40

cuando dos  $\text{R}^3$  se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , flúor,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ,

-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible, con hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

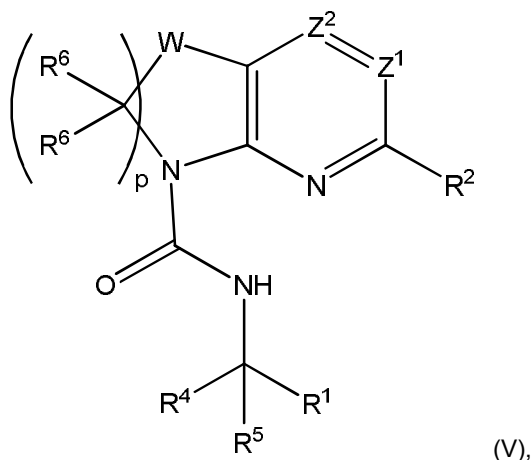
p es 1, 2 o 3; y

5 X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-†, -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, y -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†, en donde:

† representa donde X<sup>2</sup> está unido a R<sup>1</sup>; y

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>;

10 (c) fórmula estructural (V):



un tautómero, o una de sus sales, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es CR; y

15 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

W se selecciona de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-, y

20 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

25 R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y cuando R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>1</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), -O-(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

30 R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

35 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

5 cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y

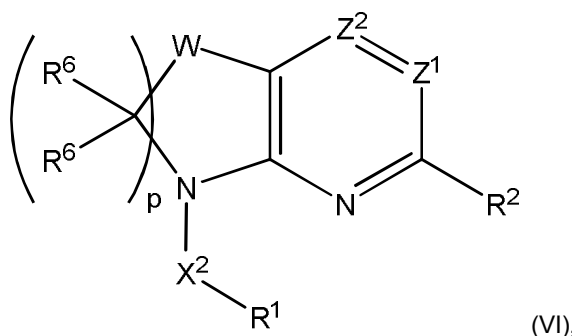
10 cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

p es 1, 2 o 3; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> considerados juntos forman un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros;

o

(d) fórmula estructural (VI):



15

un tautómero, o una de sus sales, en donde:

cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente de N y CR, en donde:

al menos uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> es CR; y

20

cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

W se selecciona de -O-, -NH-, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>)-, y

25

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o dos R<sup>6</sup> unidos al mismo átomo de carbono se consideran juntos para formar =O,

30

R<sup>1</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>1</sup> está sustituido con un biclo espiránico y R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y cuando R<sup>1</sup> es fenilo, R<sup>1</sup> está también opcionalmente sustituido además con -O-(heterociclo saturado), -O-(heterociclo saturado sustituido con flúor), heterociclo saturado sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor;

35

R<sup>2</sup> se selecciona de un carbociclo y un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, -S-R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, =O, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -O-fenilo, fenilo, y un segundo heterociclo, y cuando R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>2</sup> está también opcionalmente sustituido con -O-(heterociclo saturado), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con flúor, 3,4-etilendioxi, o 3,4-etilendioxi sustituido con flúor, en donde cualquier fenilo, heterociclo saturado, o segundo sustituyente heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con

40

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o



dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde:

5 cuando R<sup>3</sup> es alquilo, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), y -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y

10 cuando dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, el heterociclo saturado está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>;

p es 1, 2 o 3; y

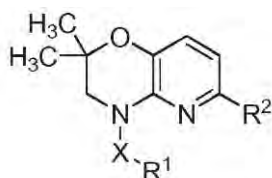
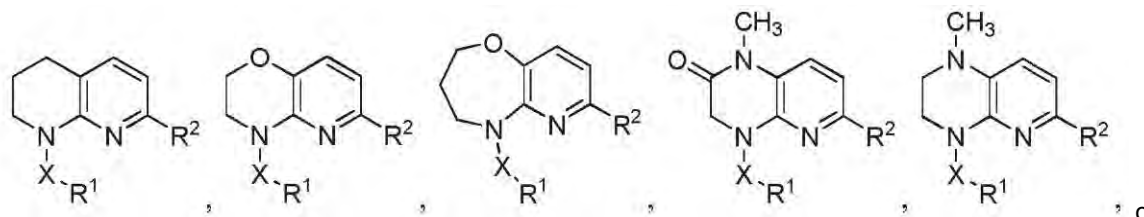
15 X<sup>2</sup> se selecciona de -C(=O)-†, -C(=O)-O†, -C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)-†, -S(=O)<sub>2</sub>-†, -S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=S)-†, -C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -C(=O)-NH-†, -C(=S)-NH-†, -S(=O)-NH-†, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, -C(=NR<sup>4</sup>)-NH-†, -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(O)-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-†, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, y -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†, en donde:

† representa donde X<sup>2</sup> está unido a R<sup>1</sup>; y

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub> y cuando X<sup>2</sup> es -C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> también se pueden considerar juntos para formar un carbociclo o heterociclo saturado de 3 a 6 miembros.

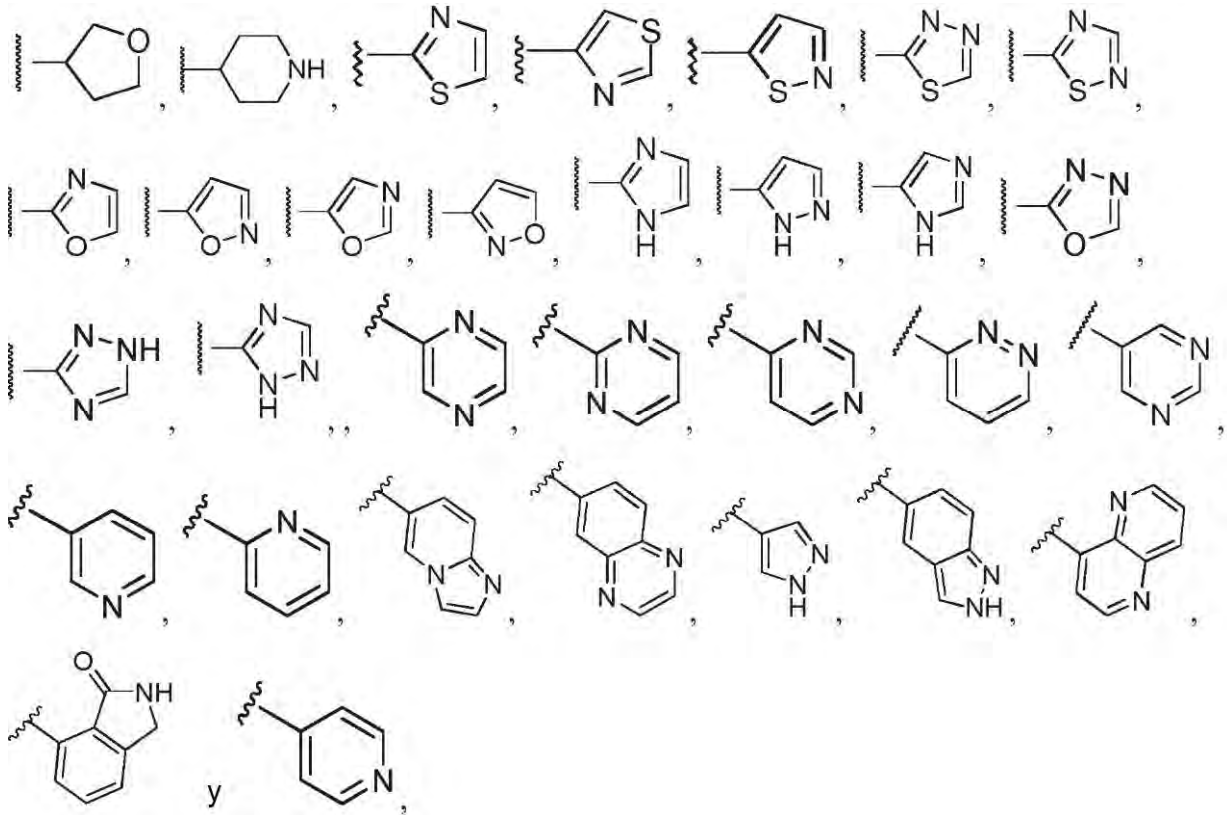
20 2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es un heterociclo.

3.- El compuesto de la reivindicación 1 parte (a), en donde el compuesto se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



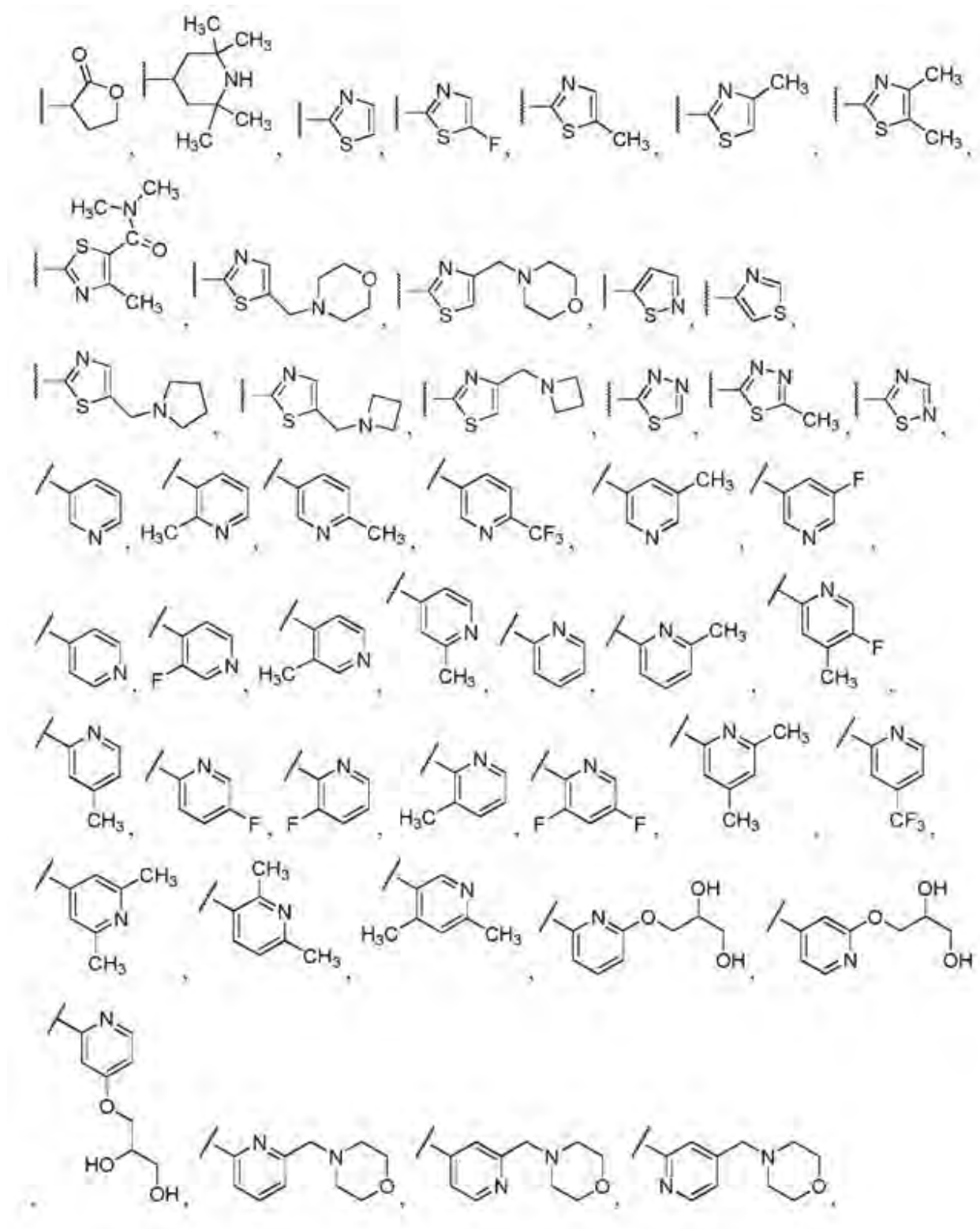
25

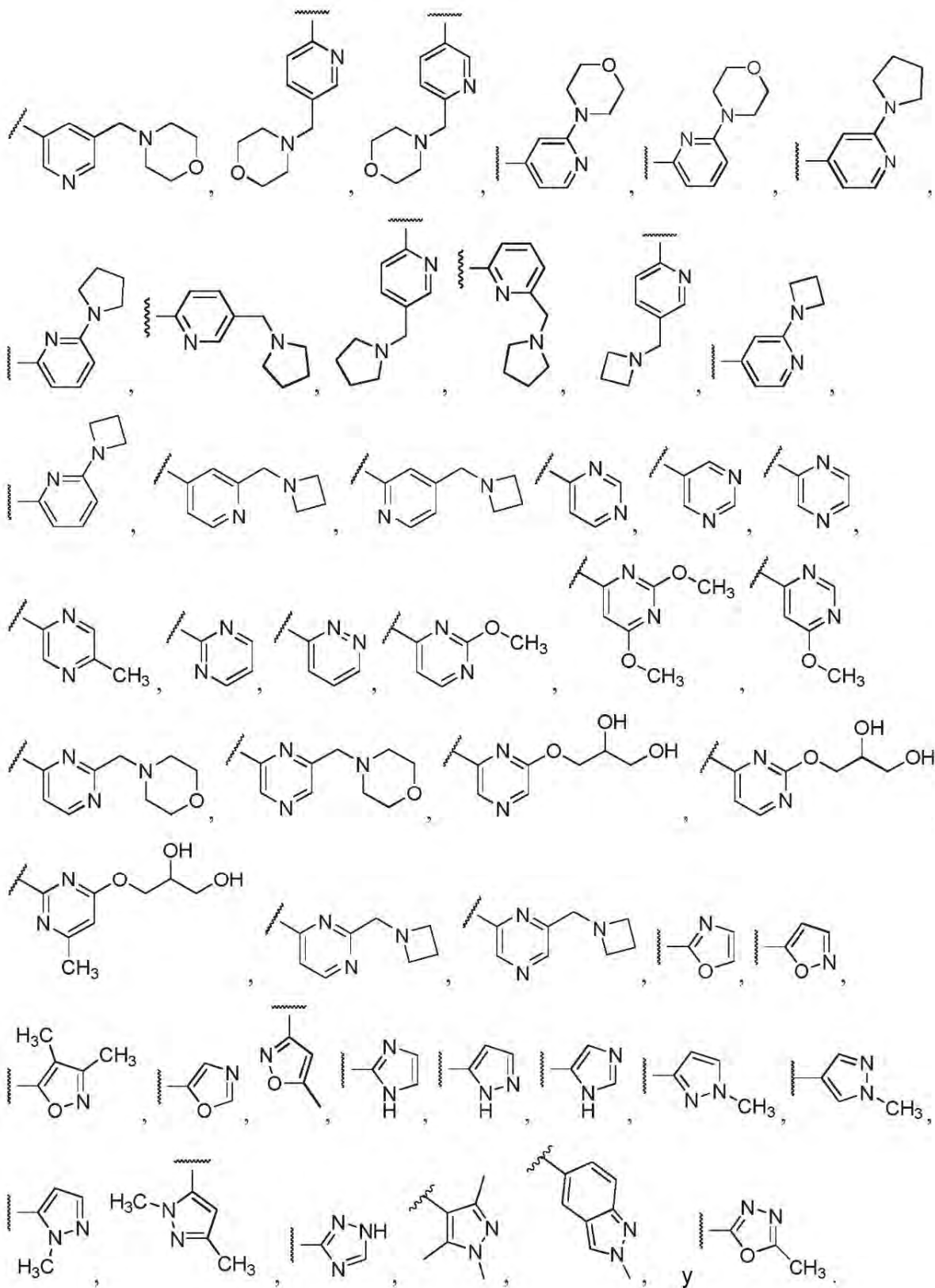
4. El compuesto de la reivindicación 1 parte (a), (b) o (c), en donde R<sup>1</sup> se selecciona de:



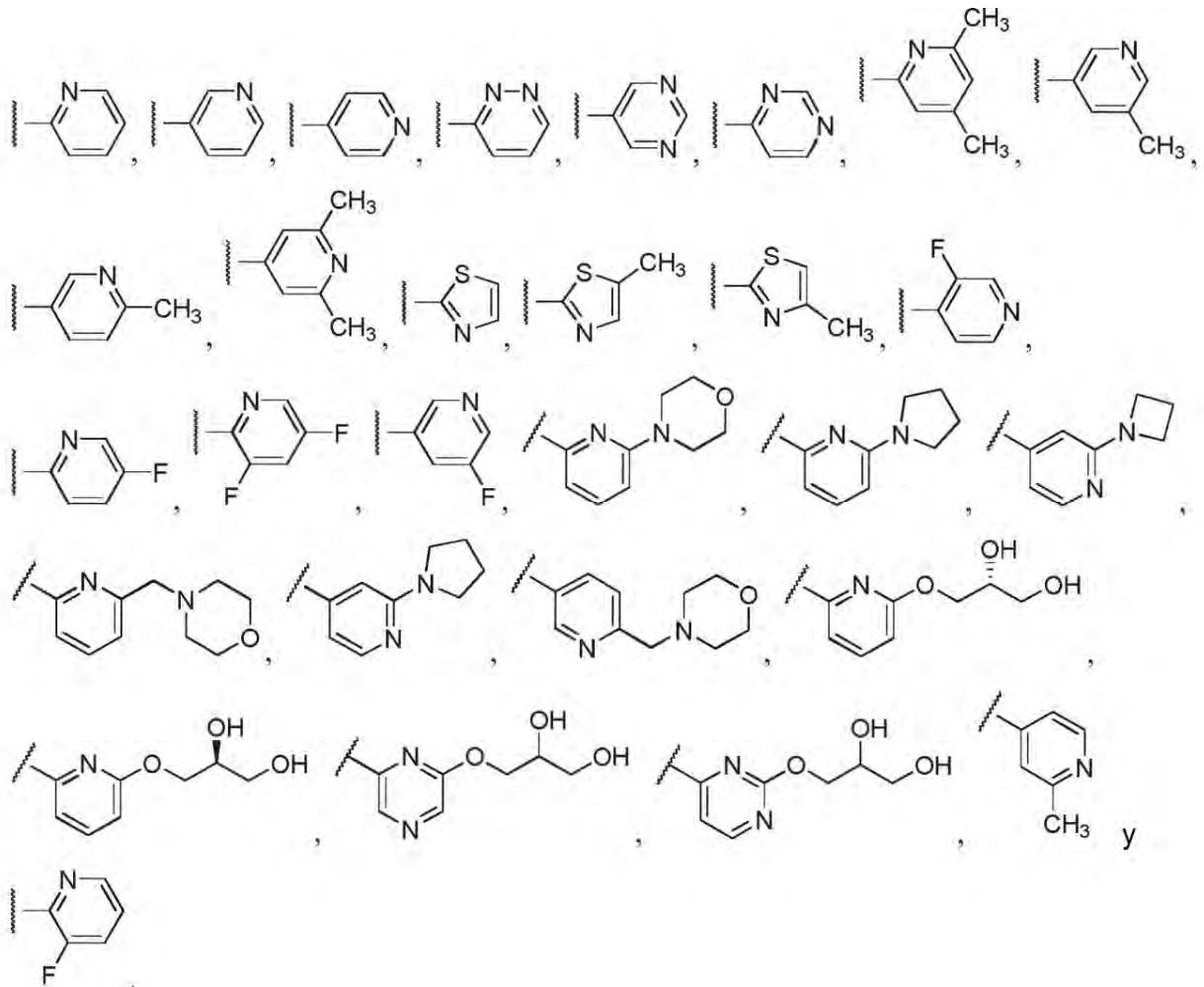
5 en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), -C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), =O, y -O-R<sup>3</sup>.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de:

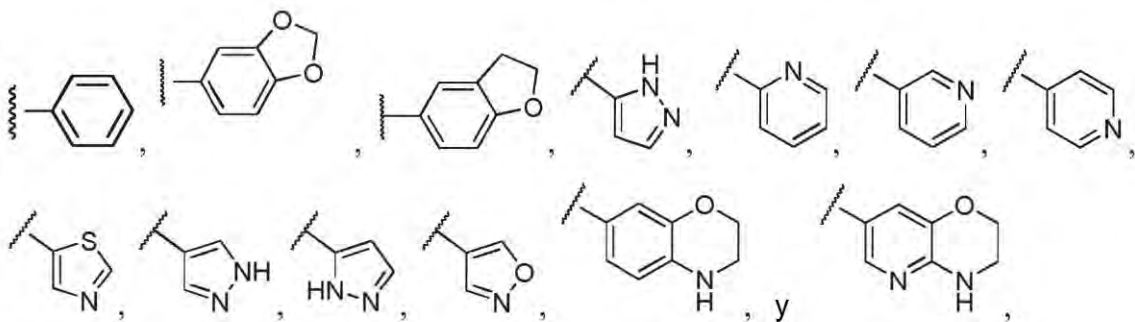




6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de:

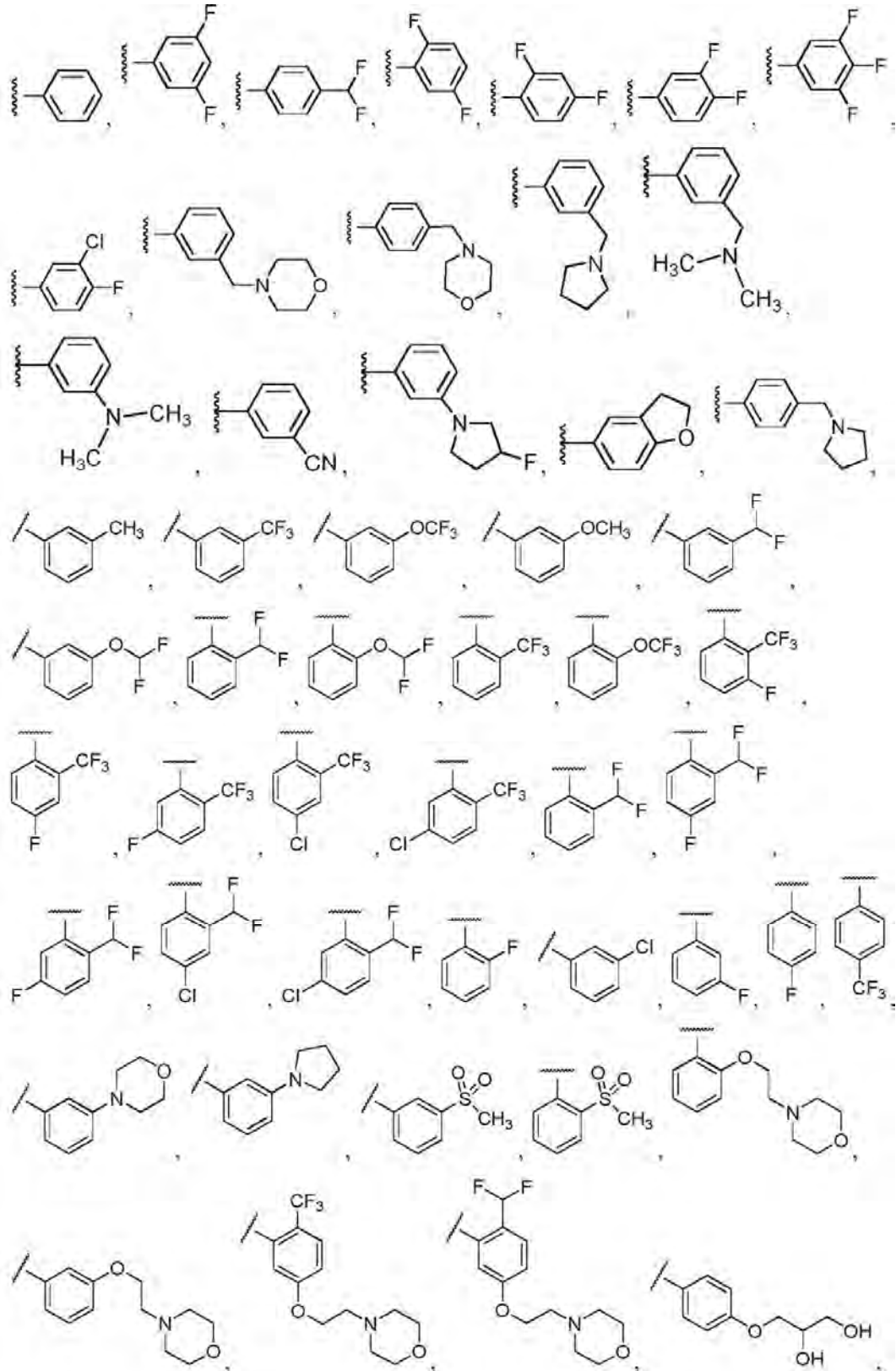


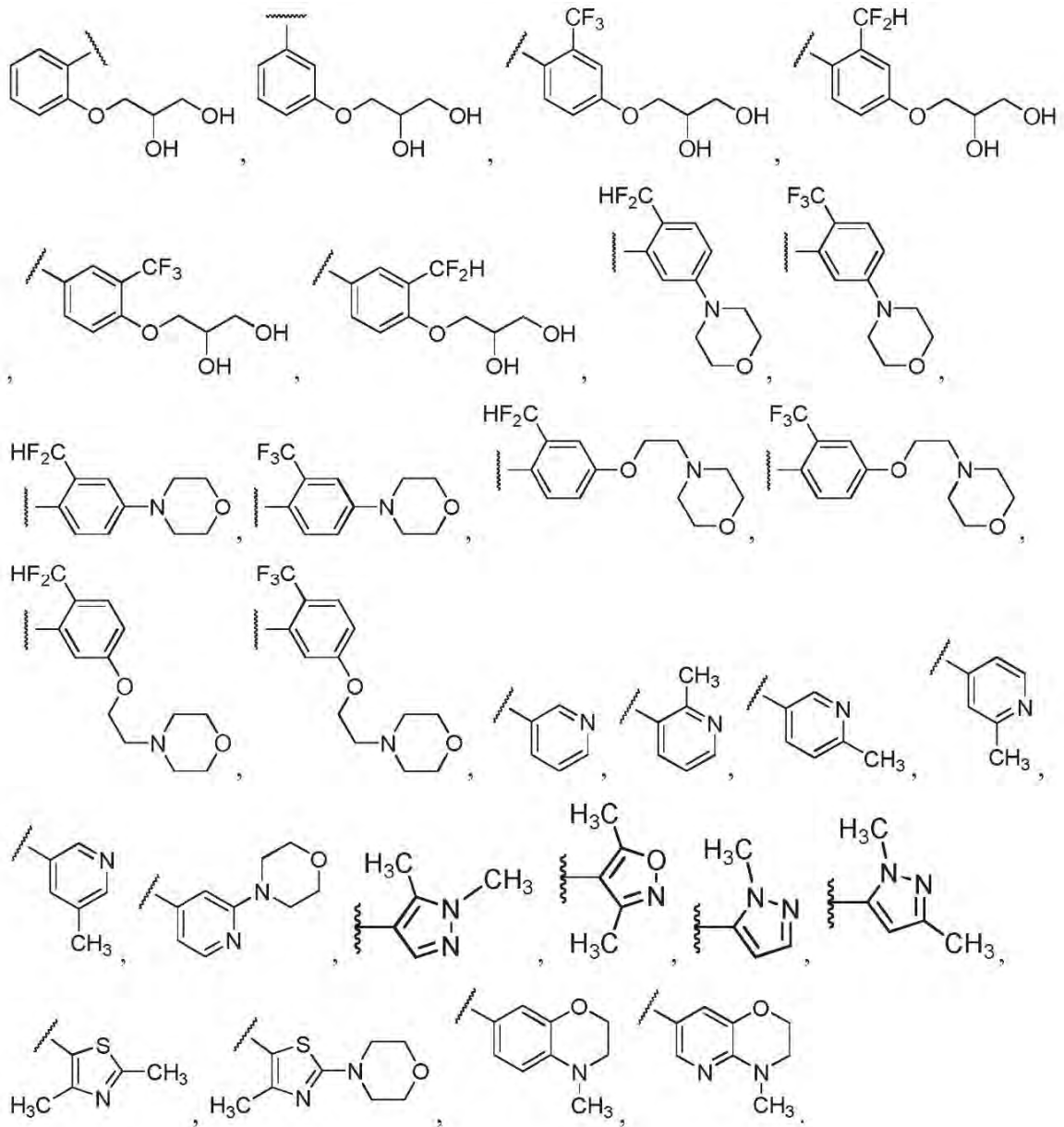
7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de:



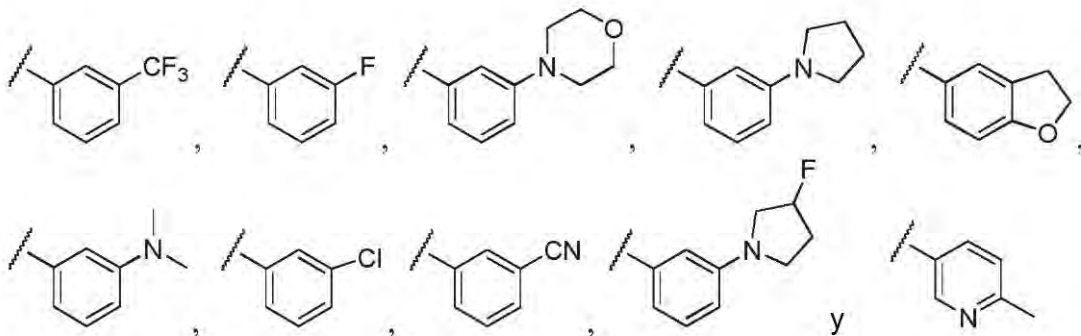
5 en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con flúor, -O-R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), y -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>).

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de:





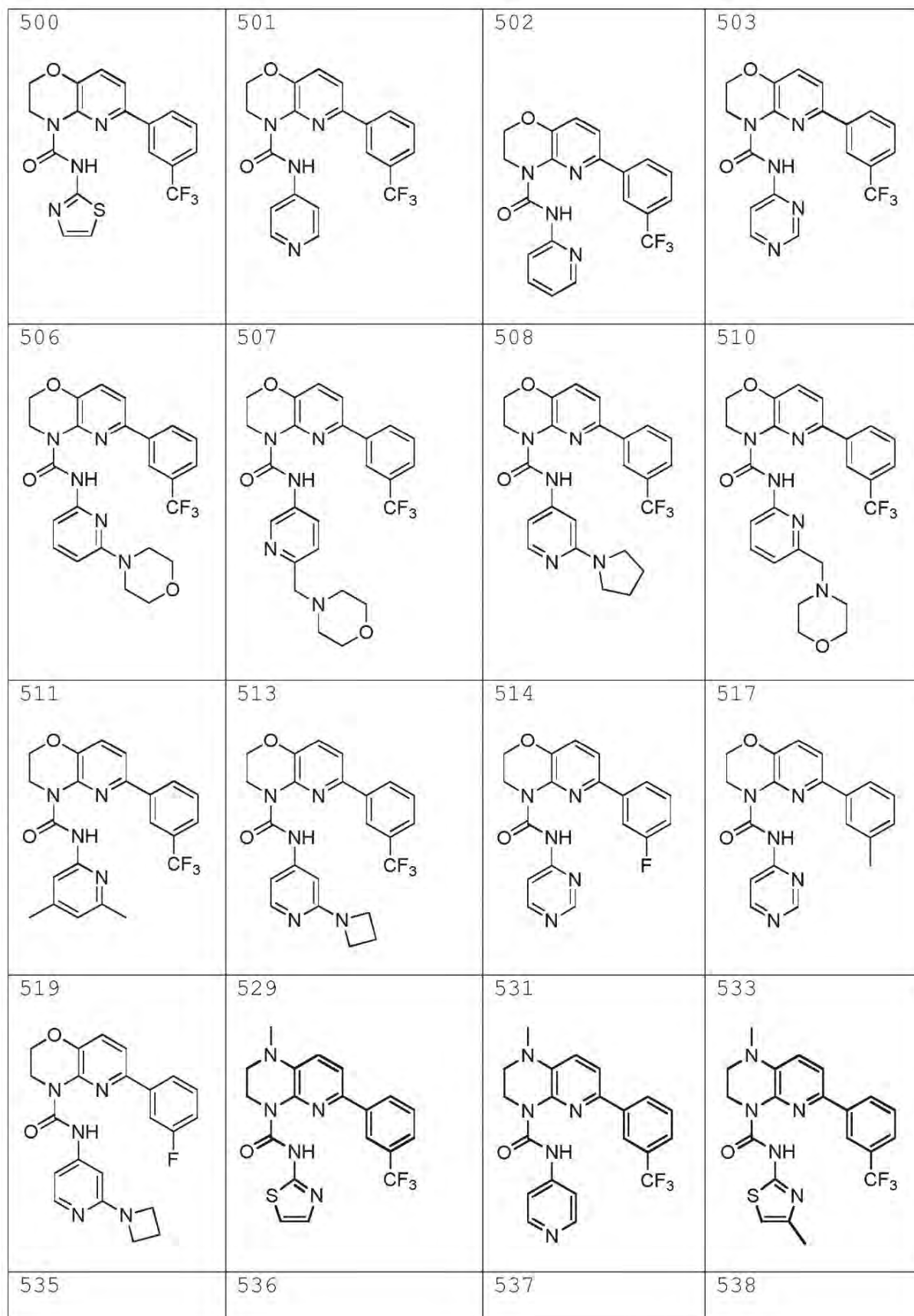
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de:



10. El compuesto de la reivindicación 1 parte (a), (b) o (d), en donde X<sup>2</sup> es -C(=O)-NH-t.

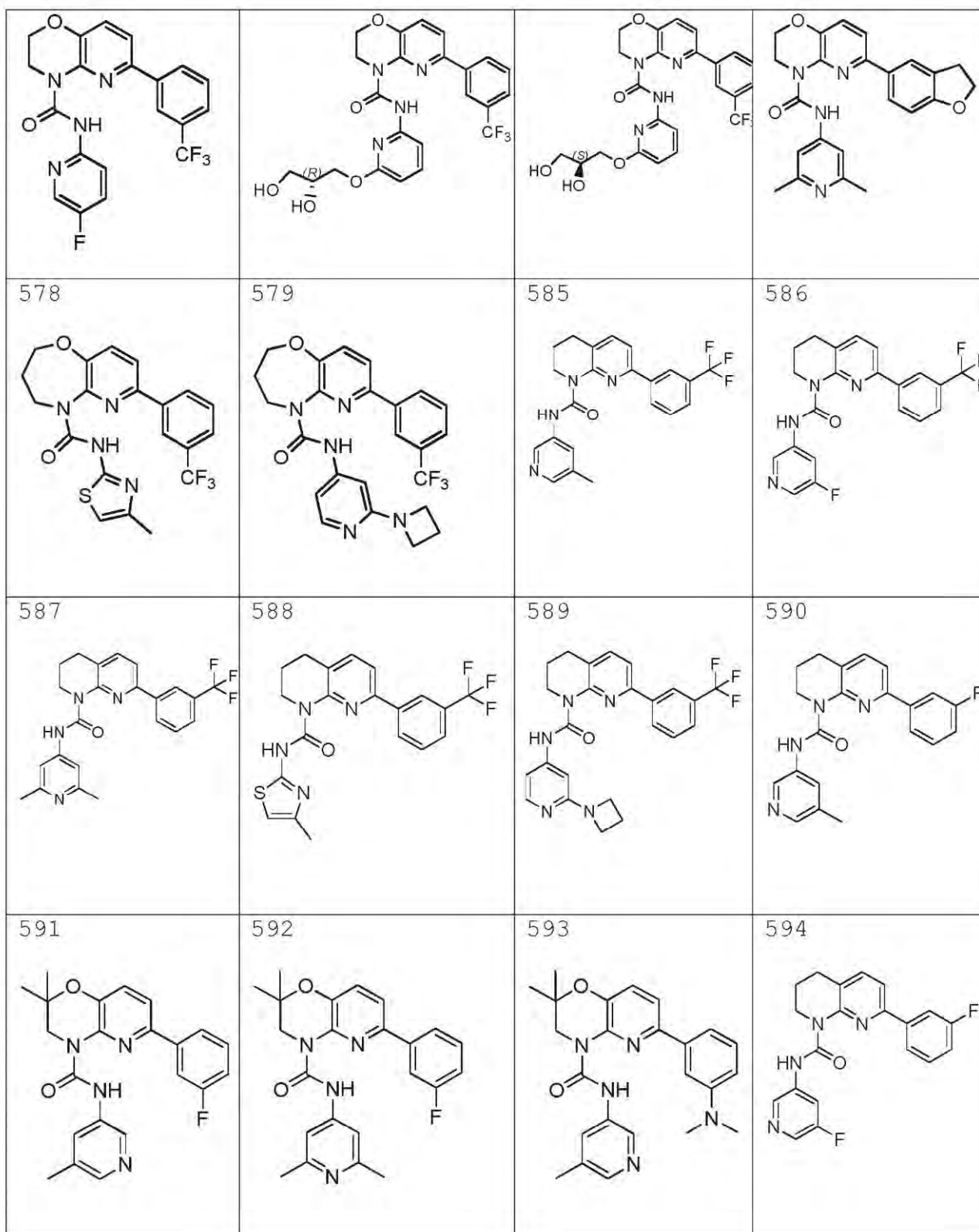
5 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno cualquiera de los números de compuestos

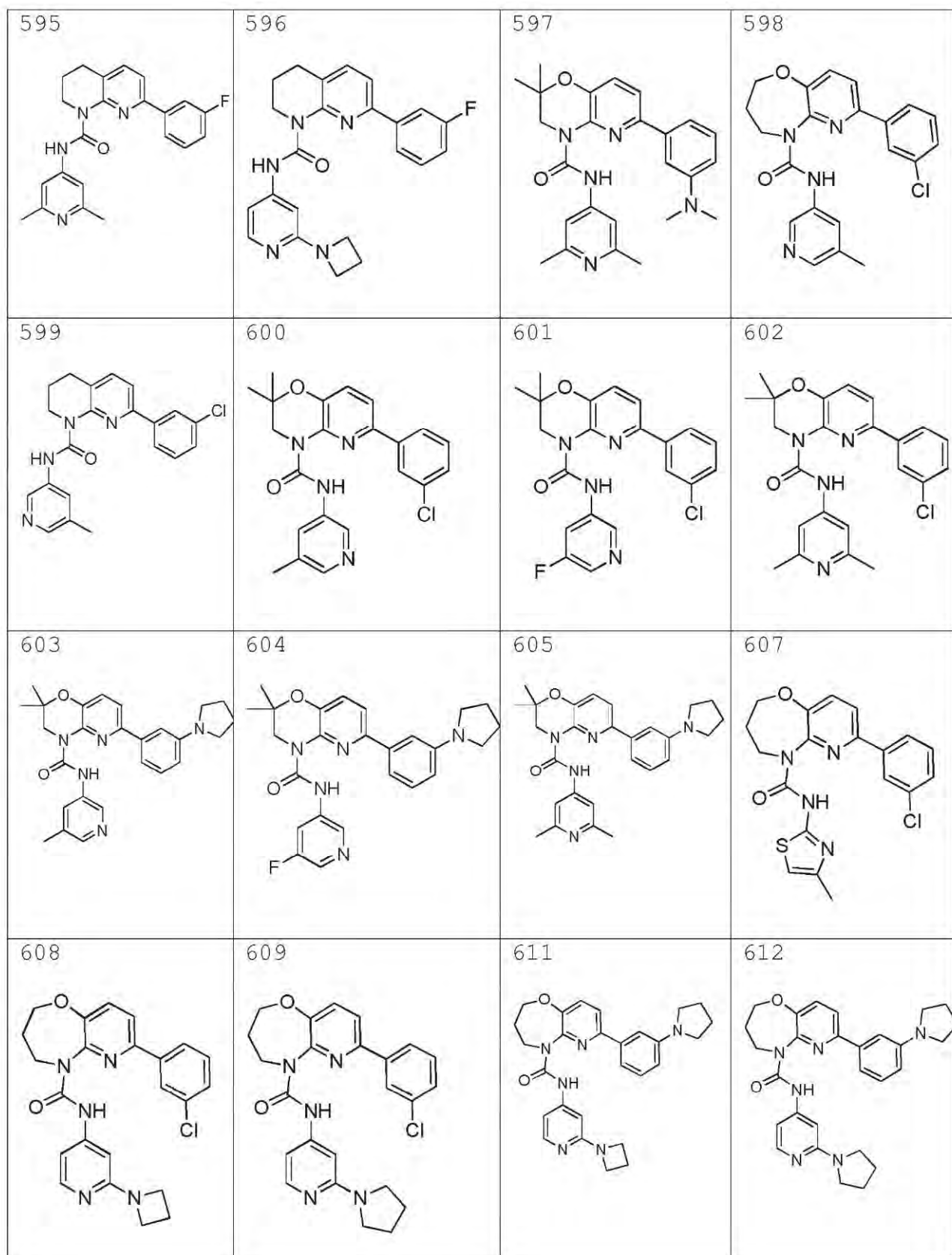
(a)

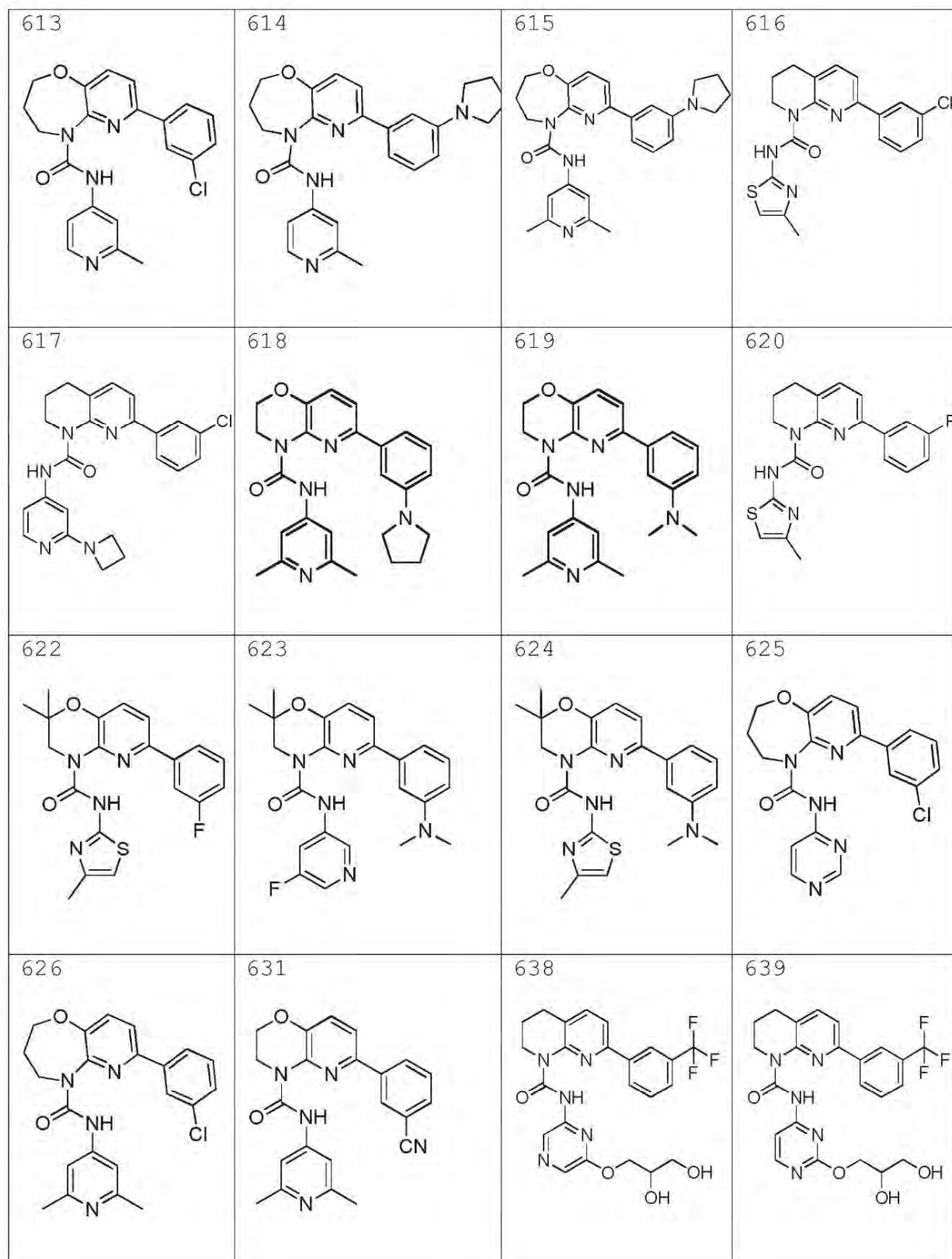


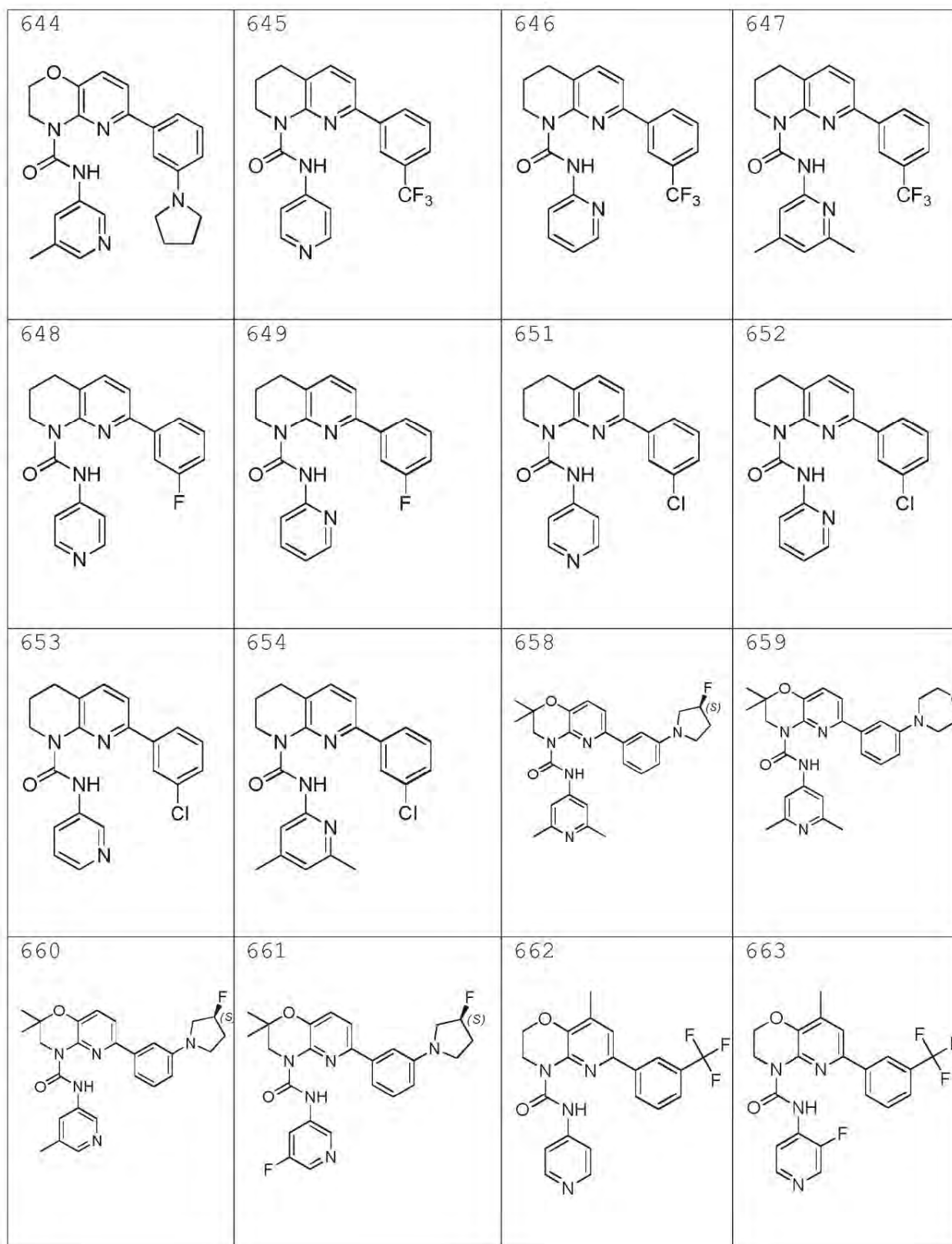


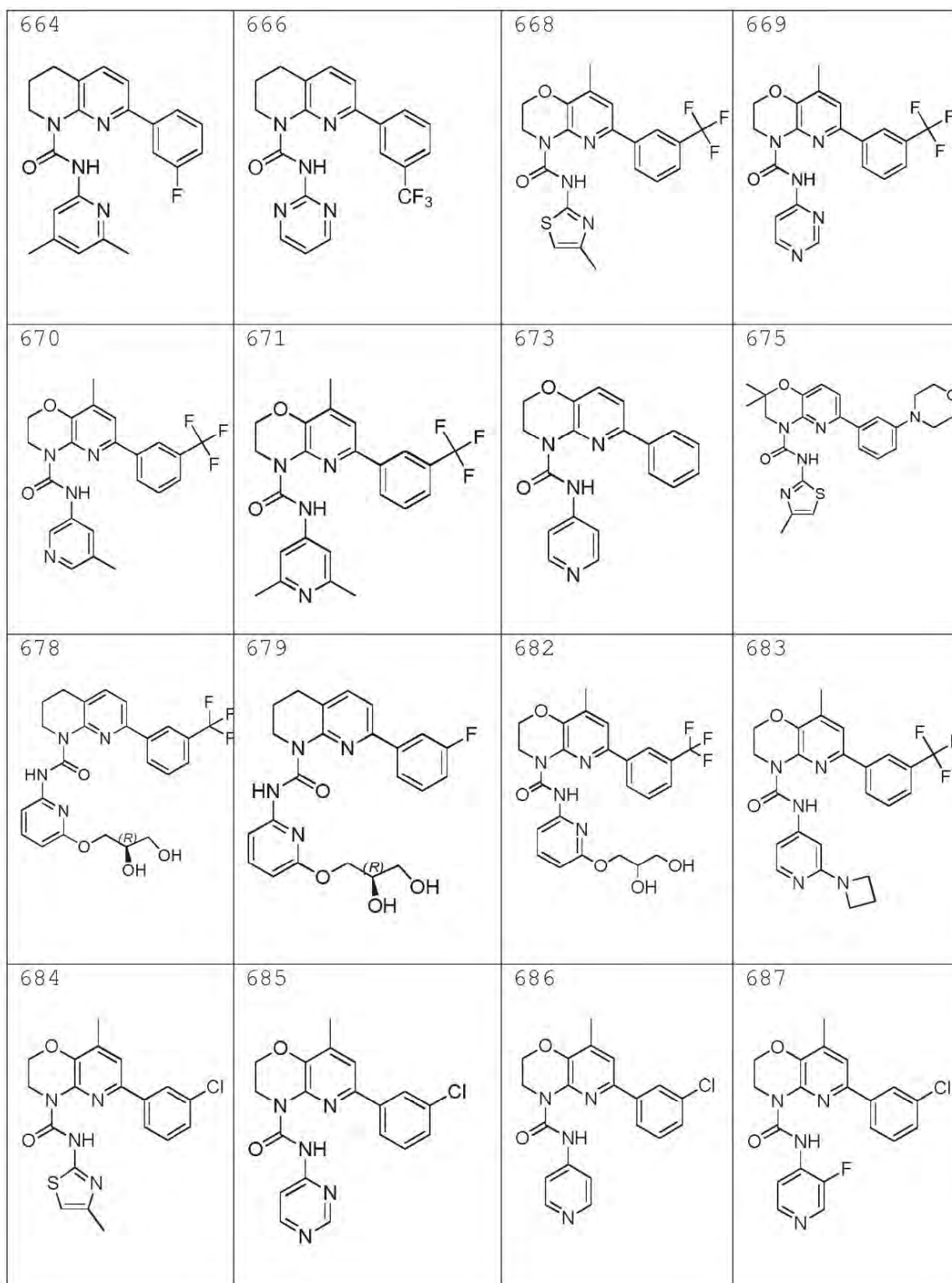
<p>539</p>	<p>541</p>	<p>547</p>	<p>548</p>
<p>549</p>	<p>551</p>	<p>554</p>	<p>556</p>
<p>557</p>	<p>559</p>	<p>560</p>	<p>563</p>
<p>566</p>	<p>570</p>	<p>571</p>	<p>574</p>

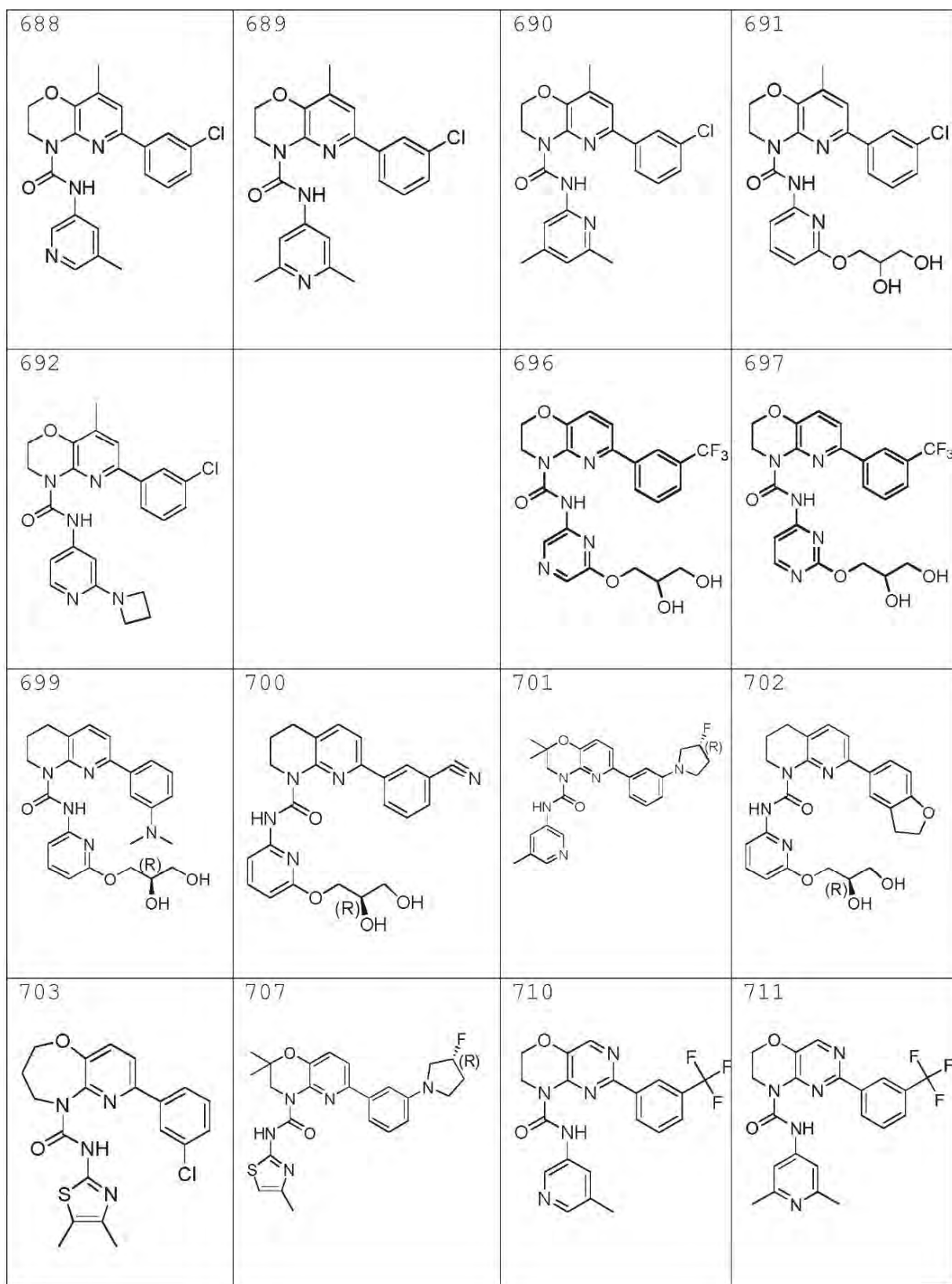


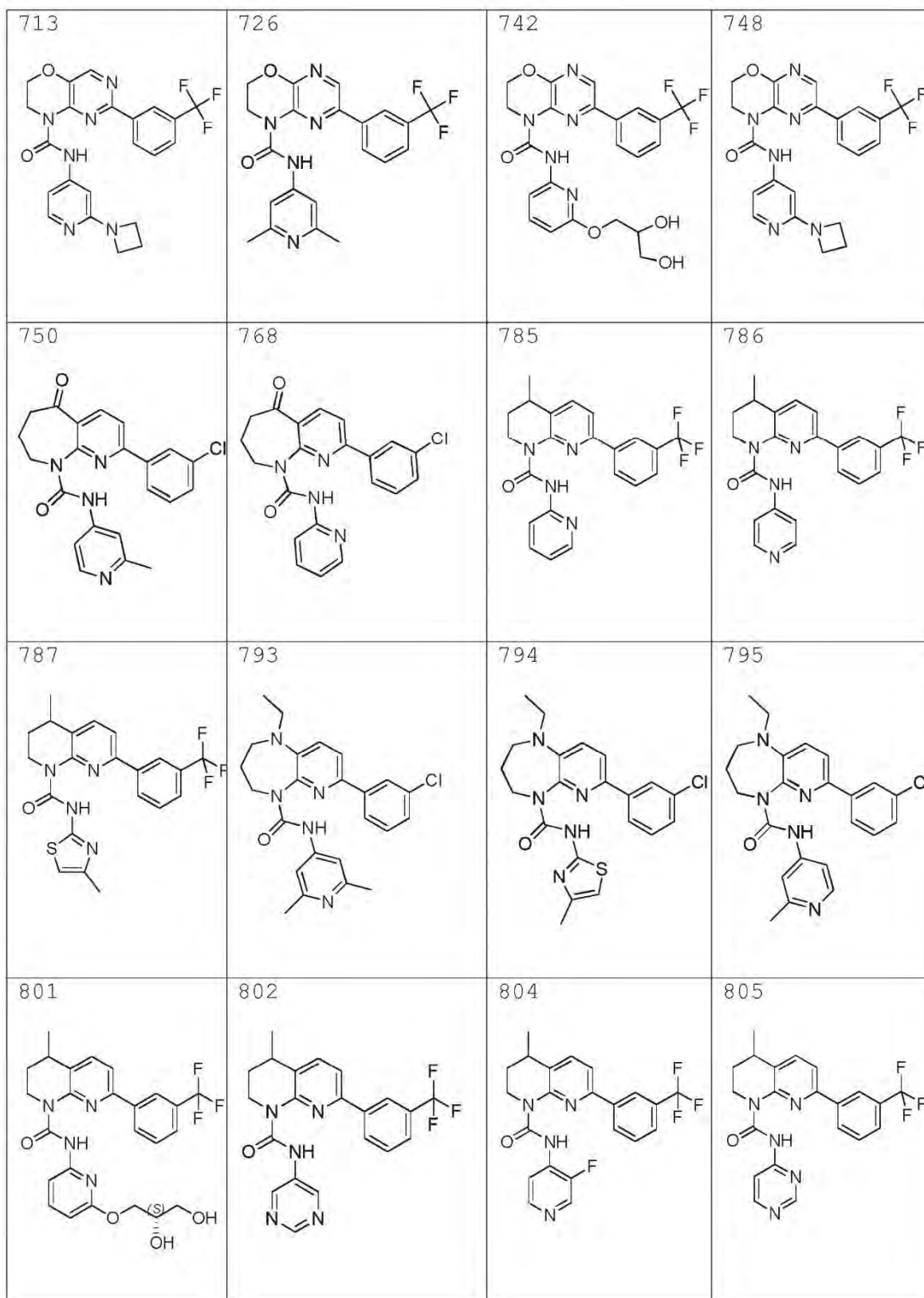




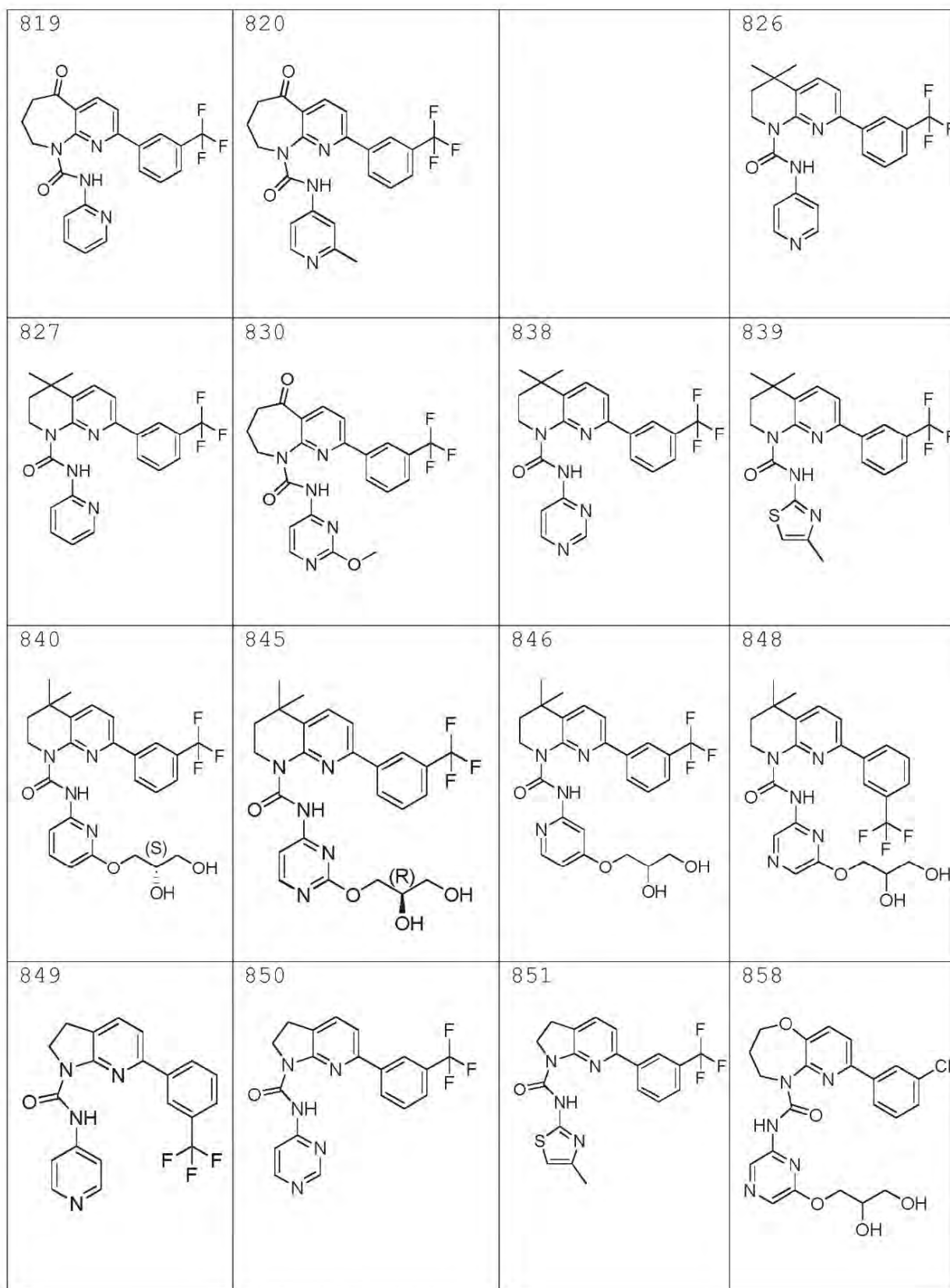


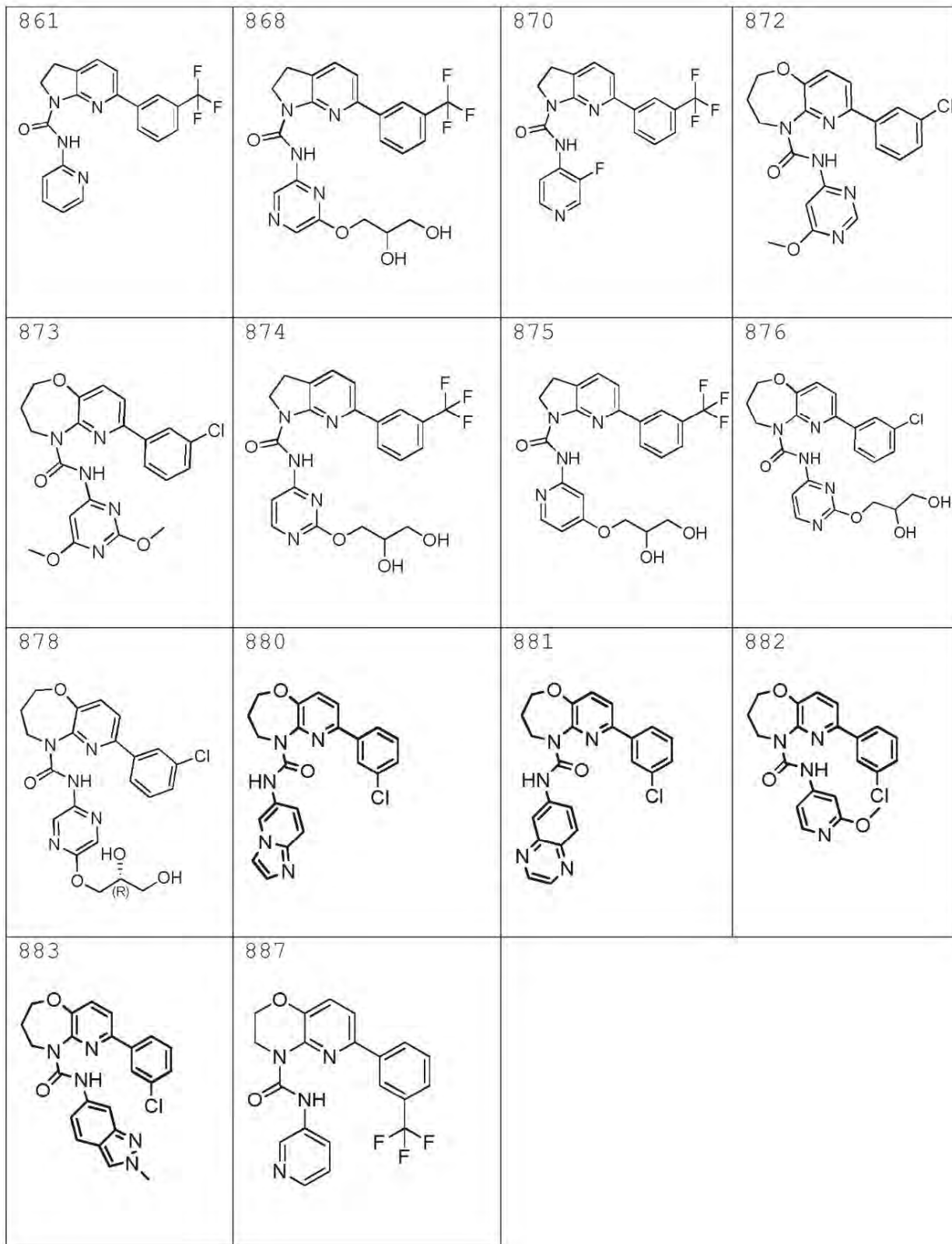




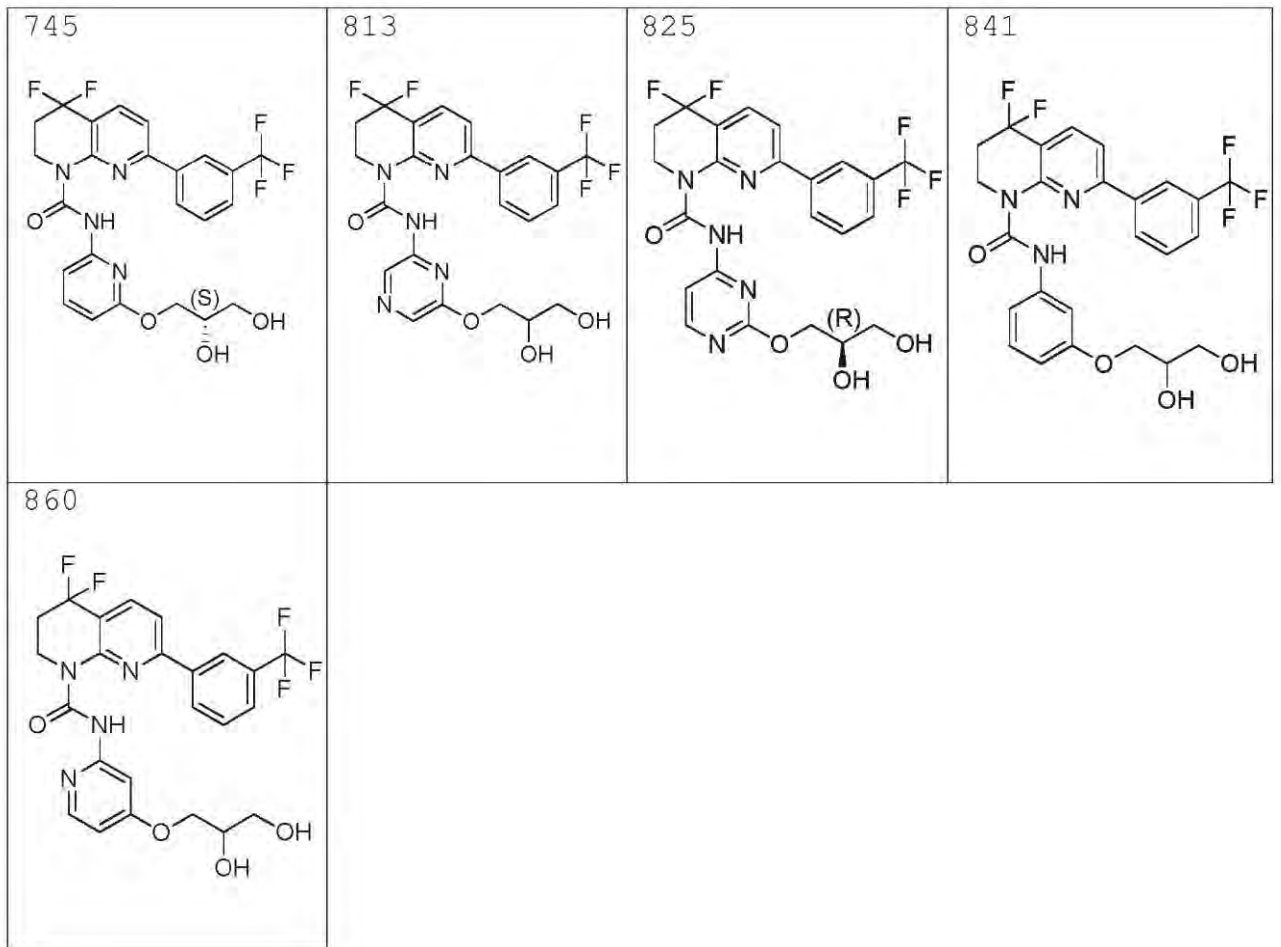






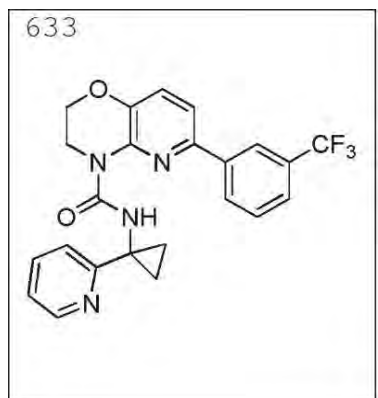


(b)



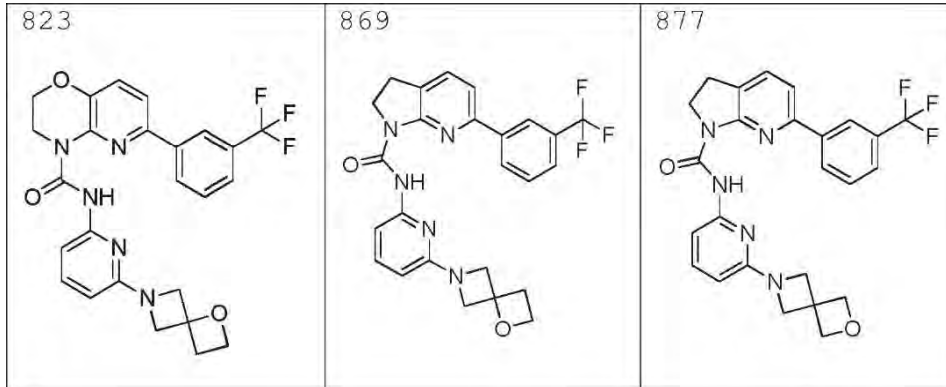
(c)

5



o

(d)

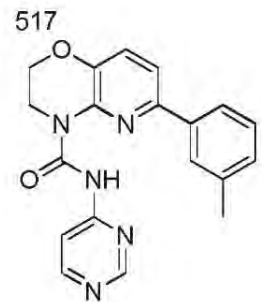
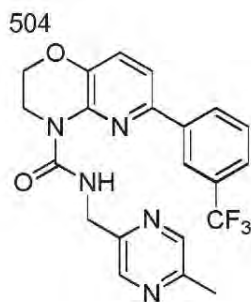
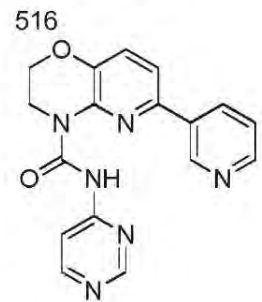
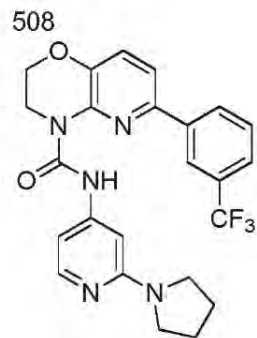
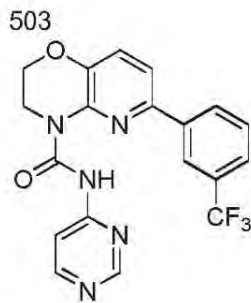
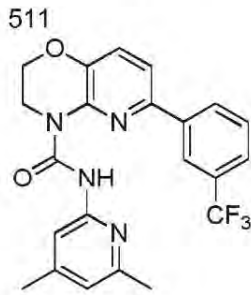
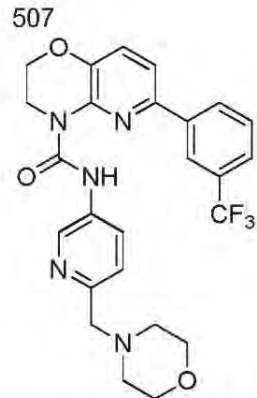
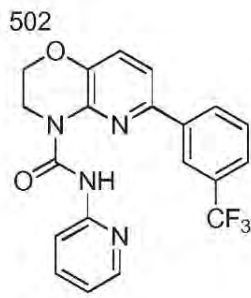
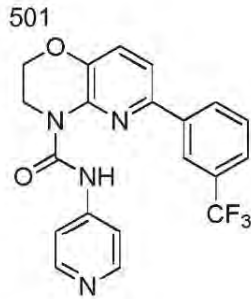
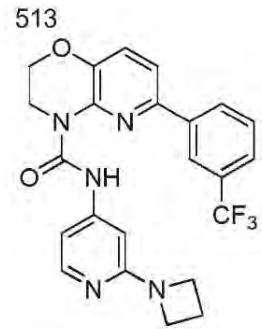
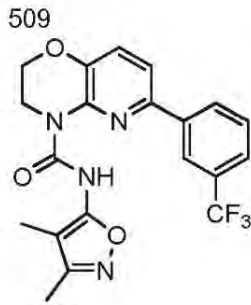
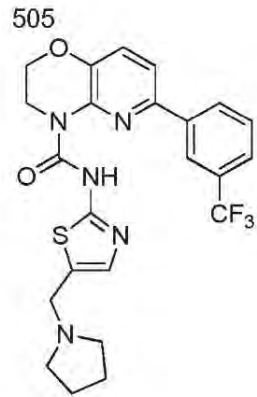
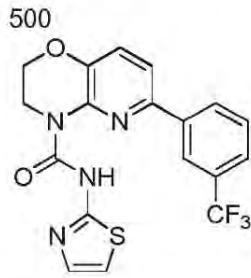


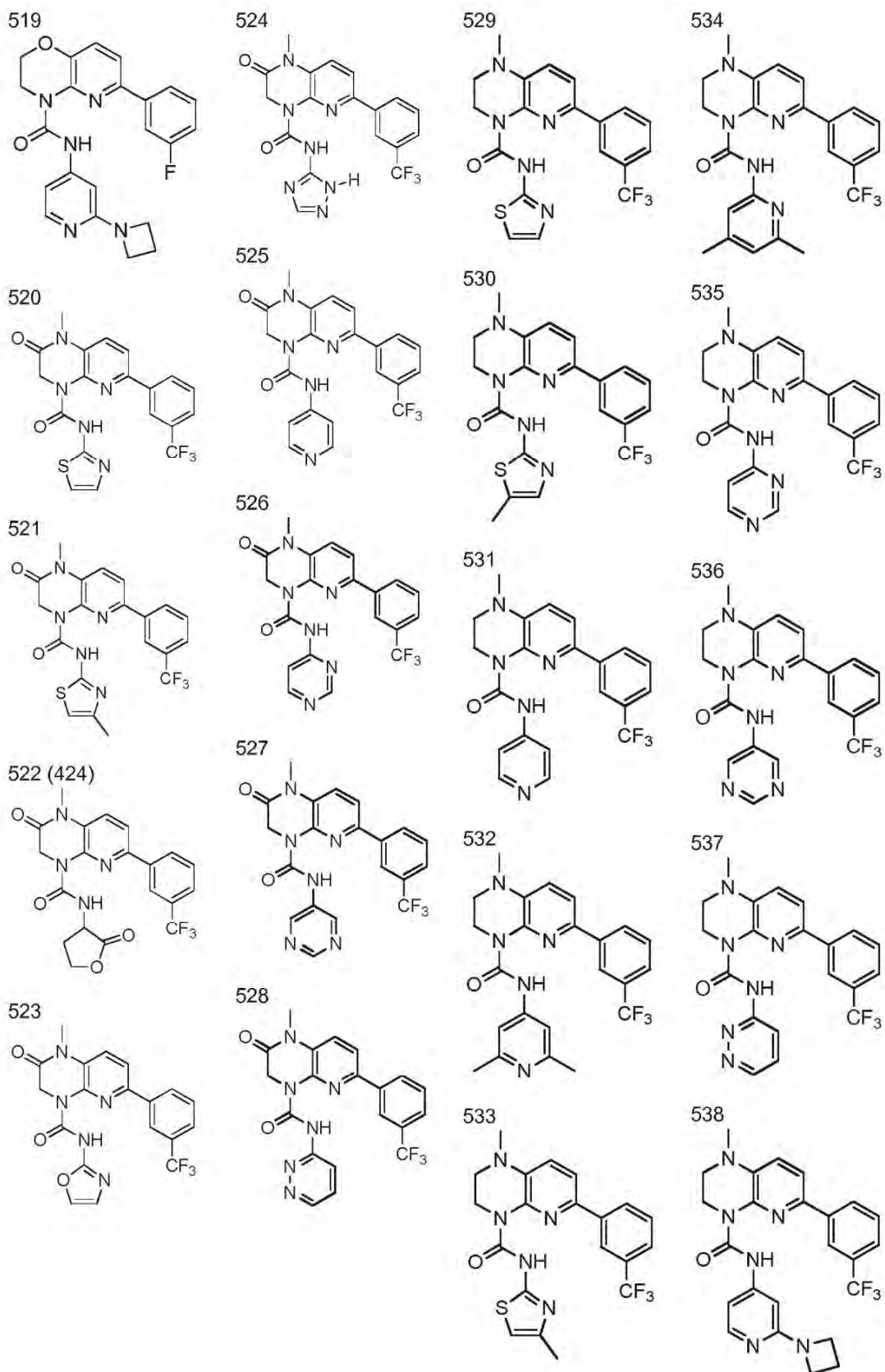
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

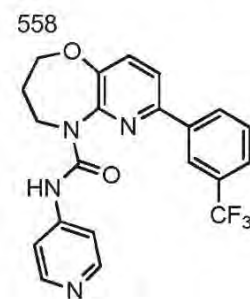
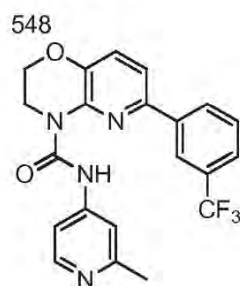
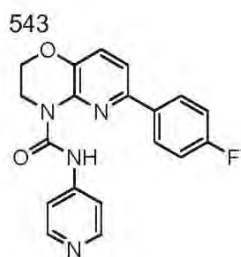
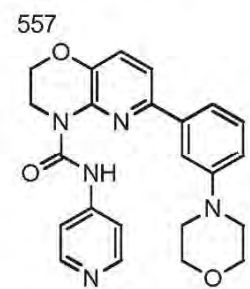
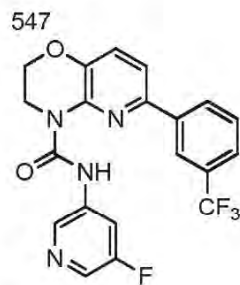
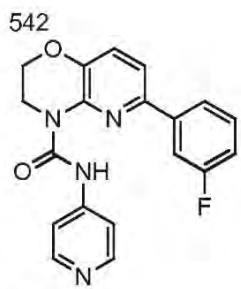
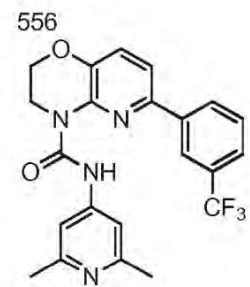
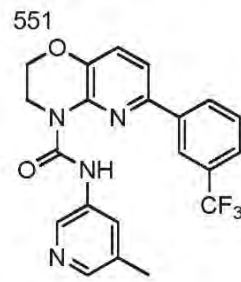
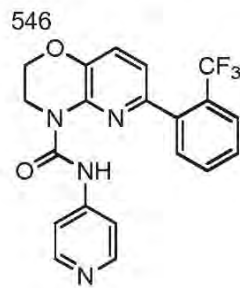
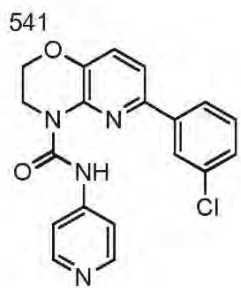
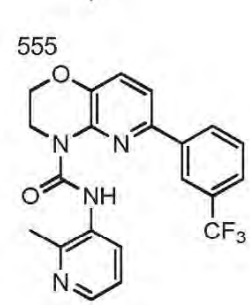
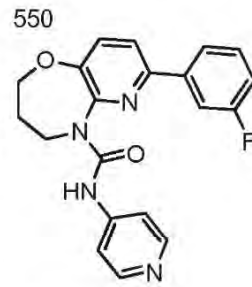
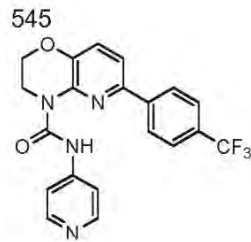
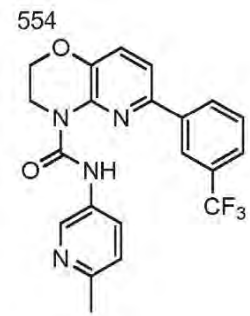
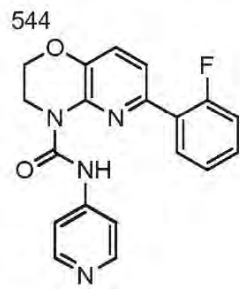
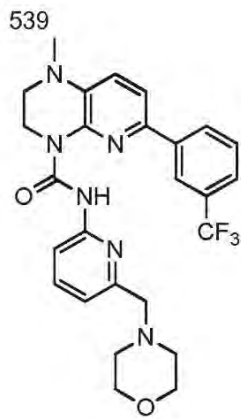
5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que además comprende un agente activo adicional.

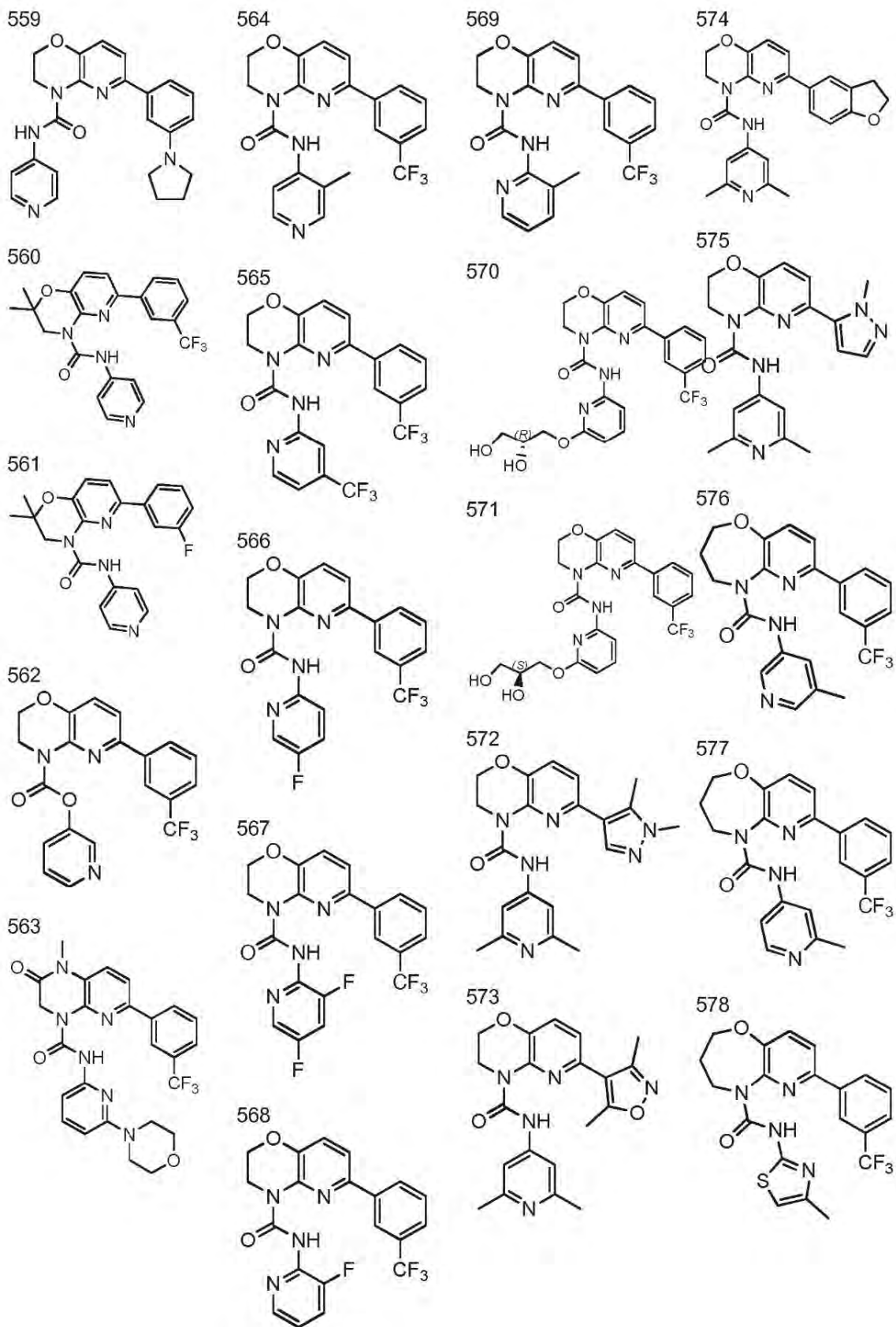
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un método para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a la resistencia a la insulina, un síndrome metabólico, diabetes, o complicaciones de la misma, o para aumentar la sensibilidad a la insulina en un sujeto.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno cualquiera de los números de compuesto:

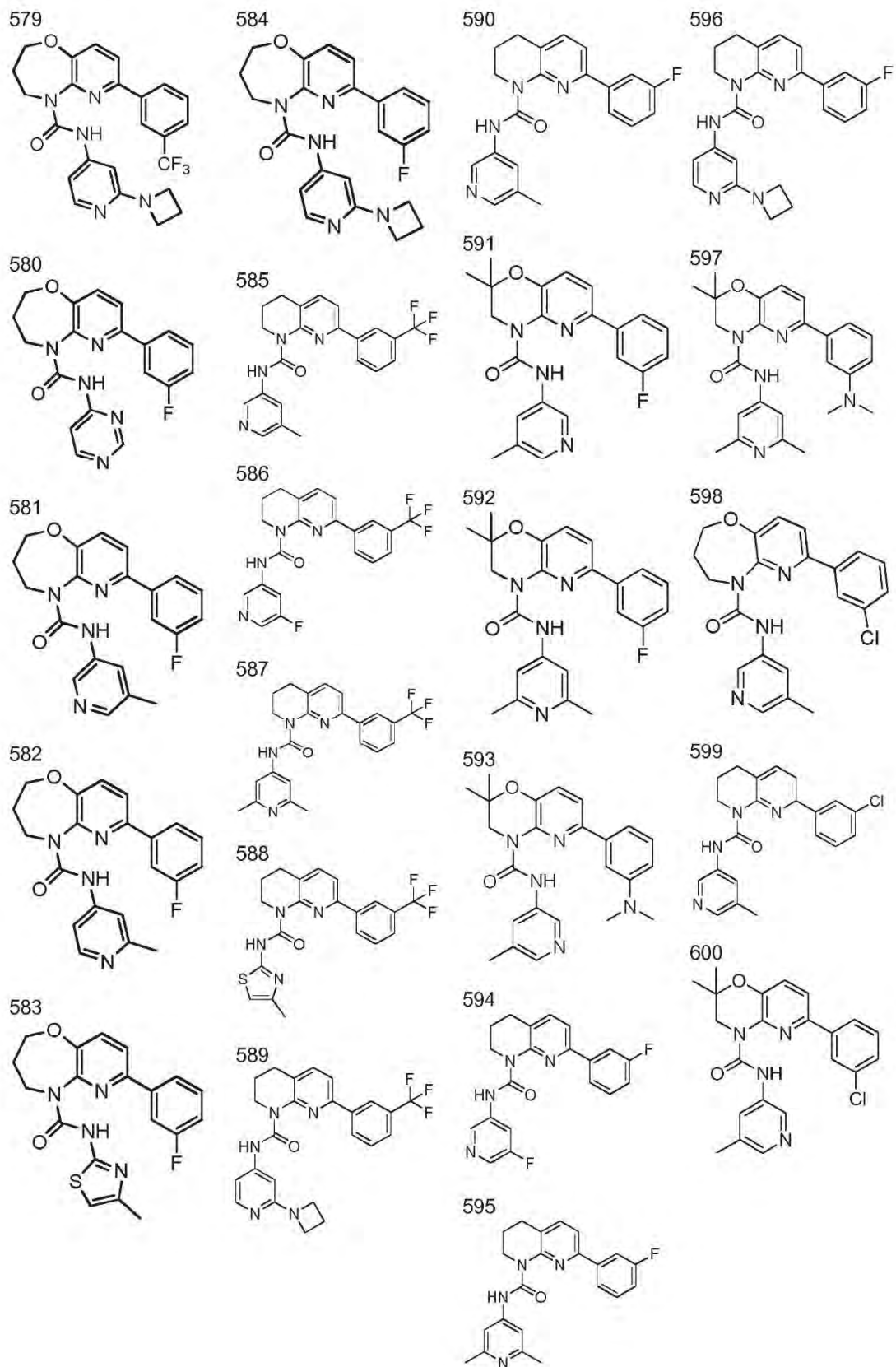


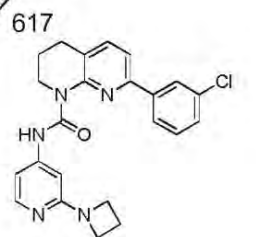
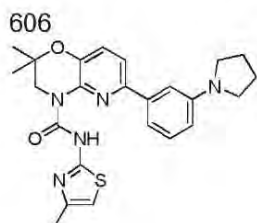
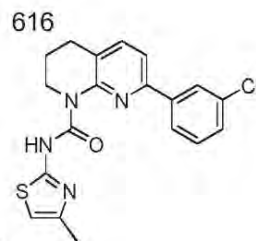
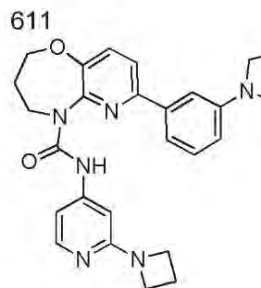
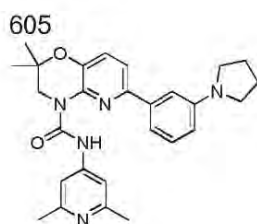
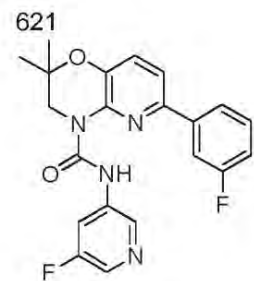
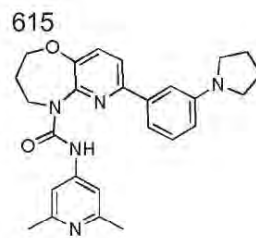
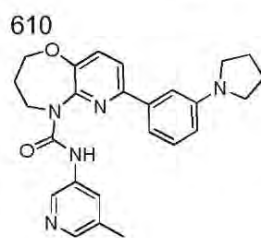
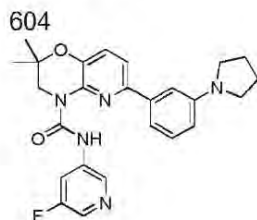
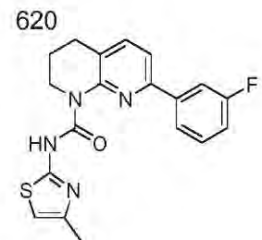
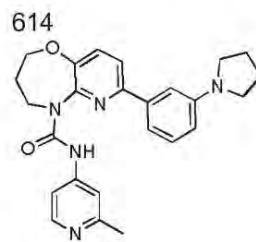
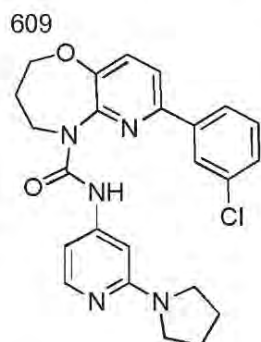
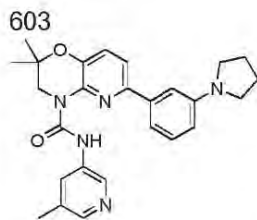
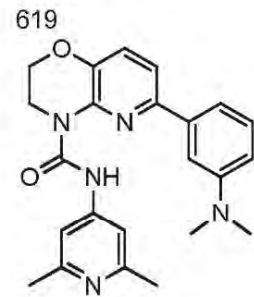
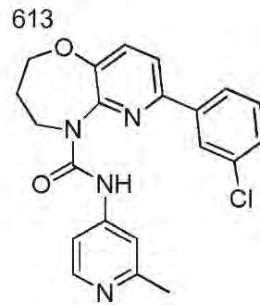
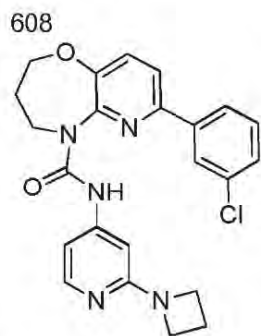
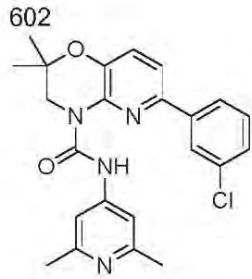
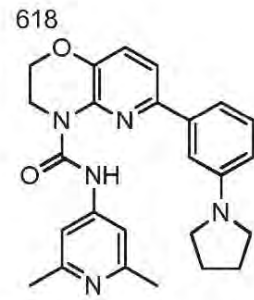
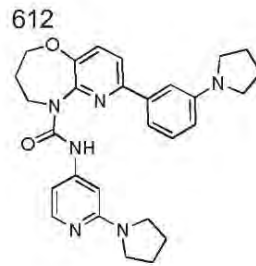
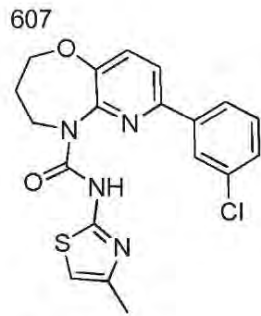
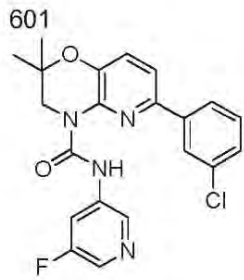


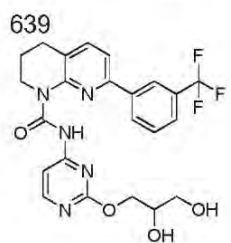
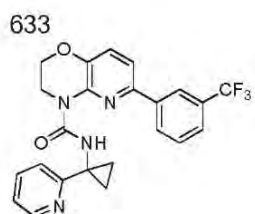
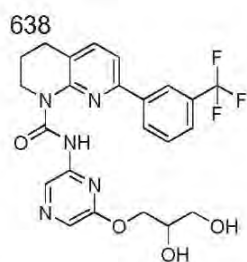
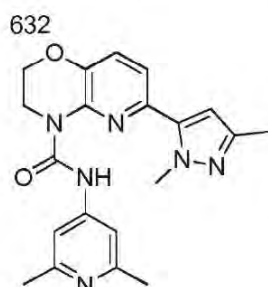
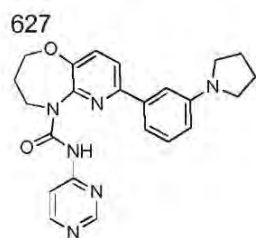
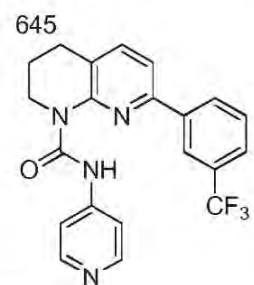
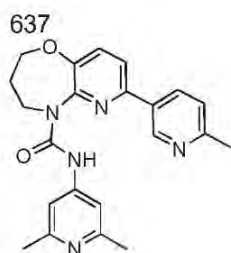
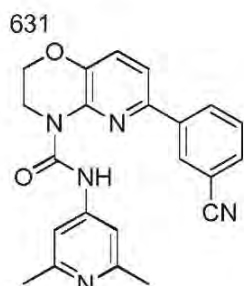
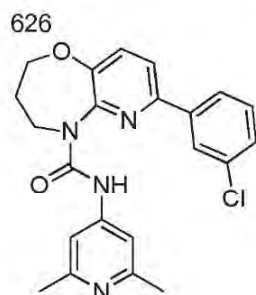
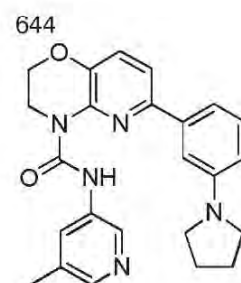
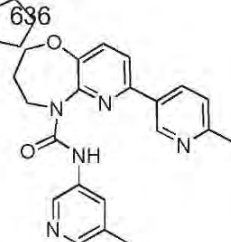
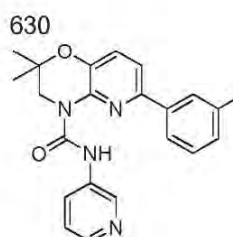
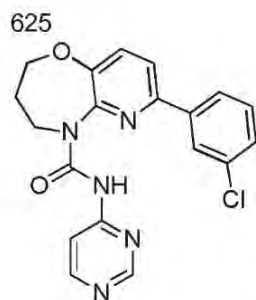
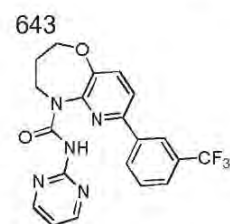
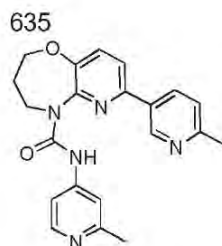
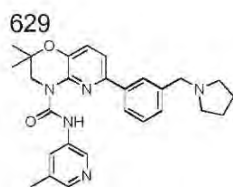
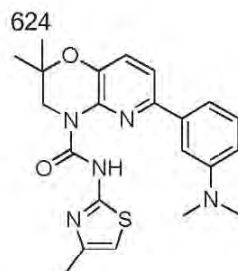
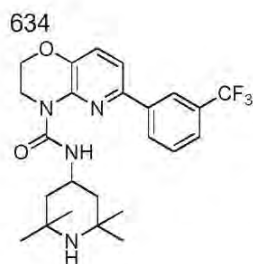
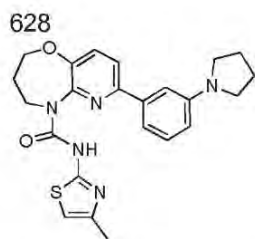
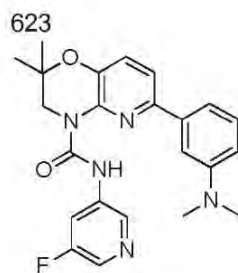


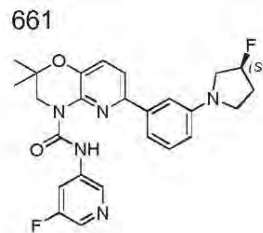
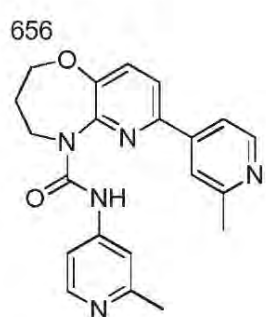
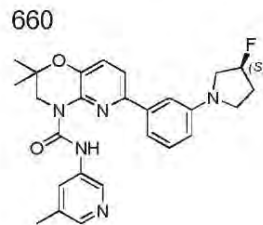
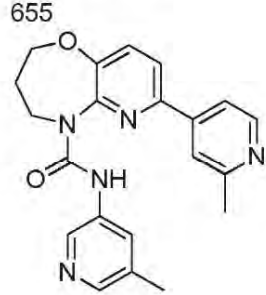
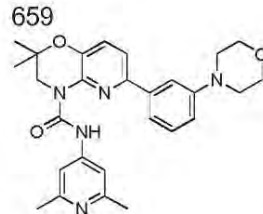
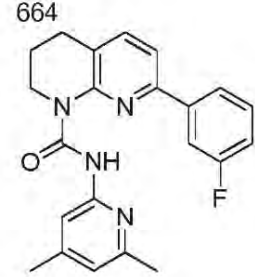
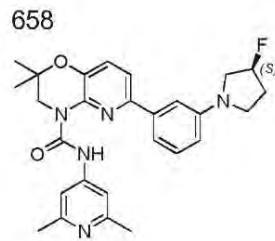
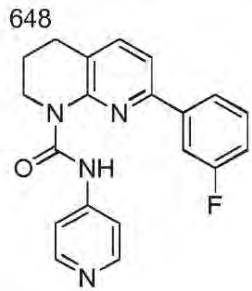
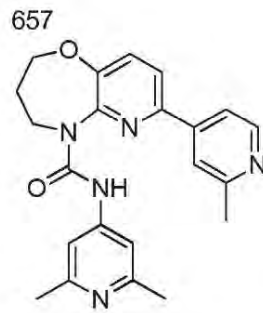




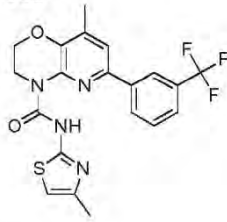




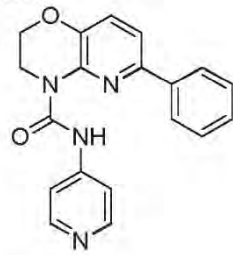




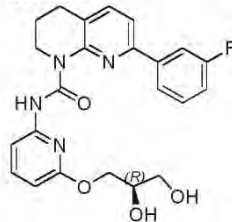
668



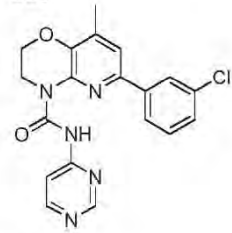
673



679



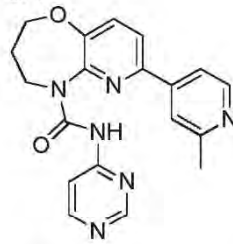
685



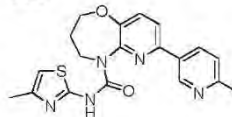
669



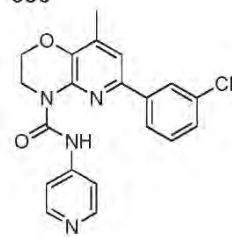
674



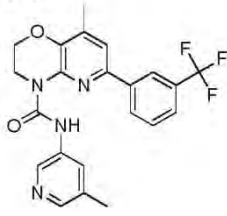
680



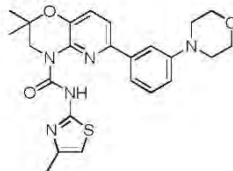
686



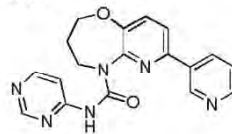
670



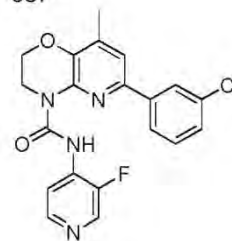
675



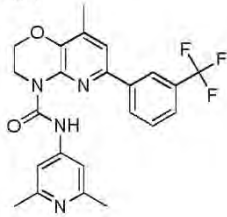
681



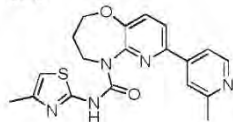
687



671



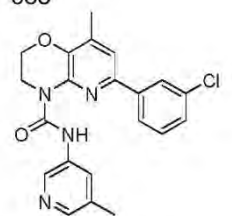
676



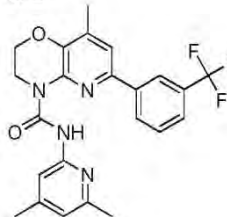
682



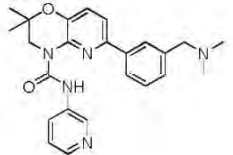
688



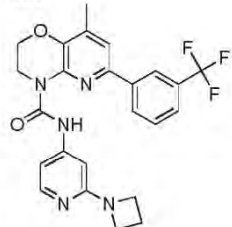
672



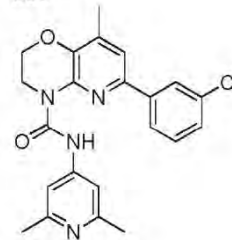
677



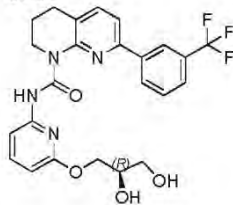
683



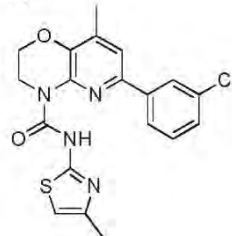
689



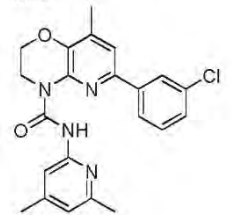
678

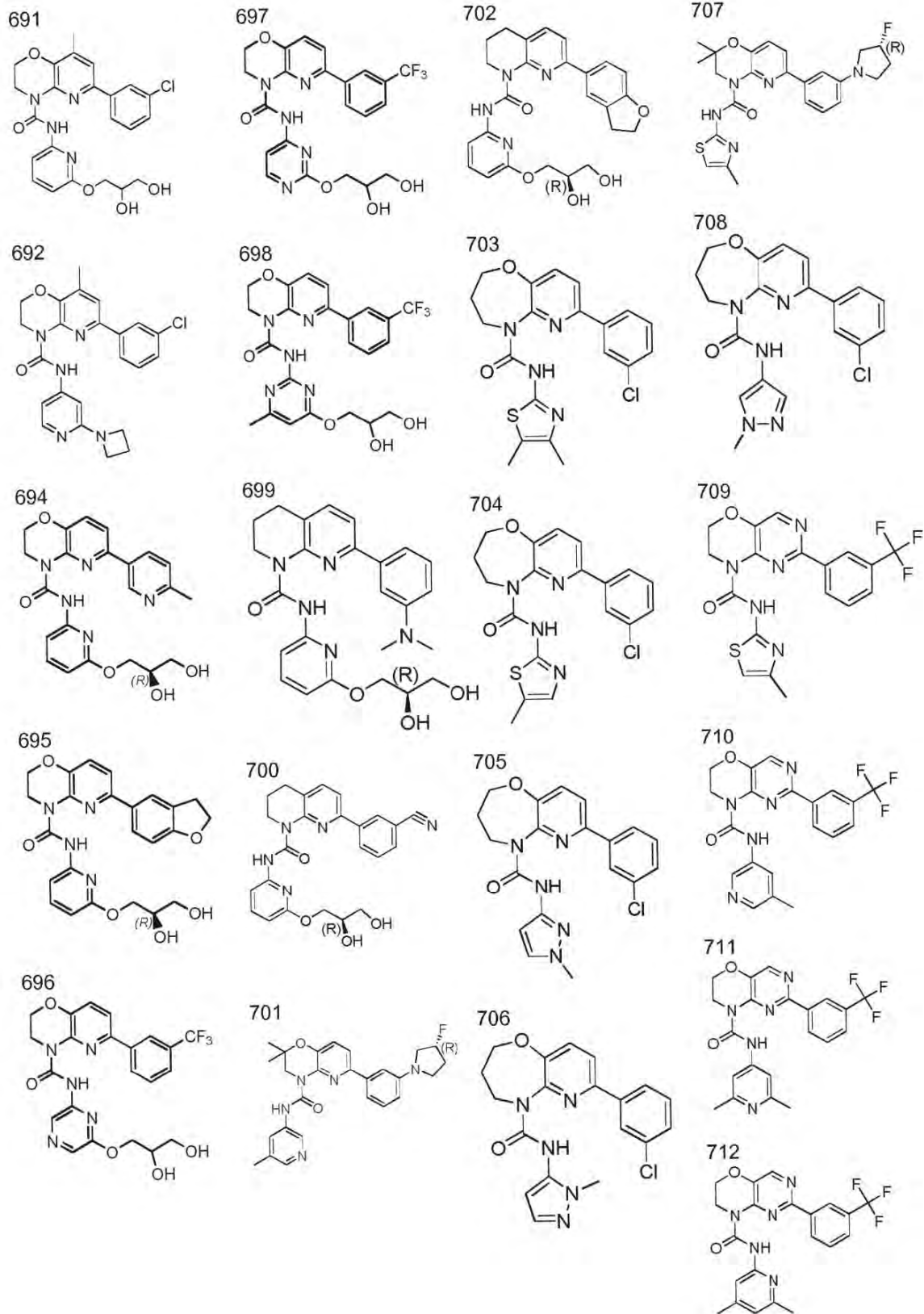


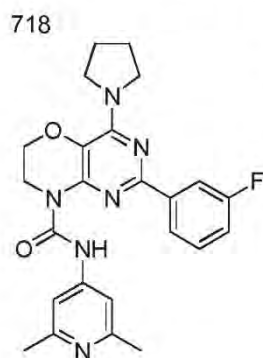
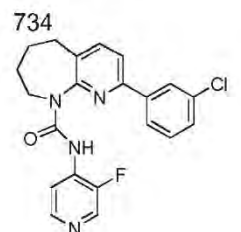
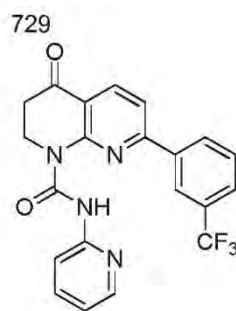
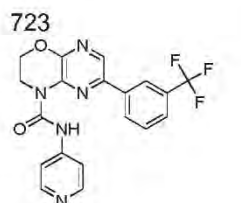
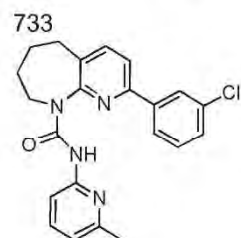
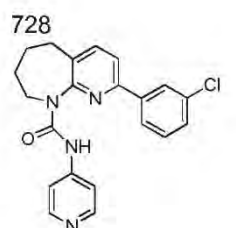
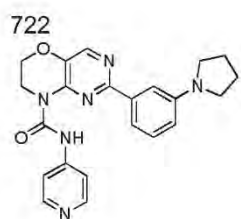
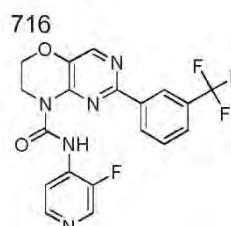
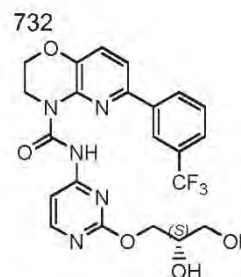
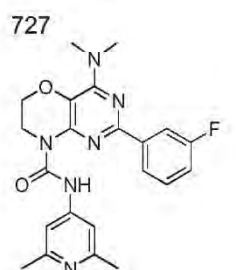
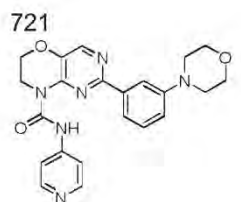
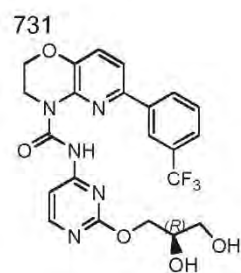
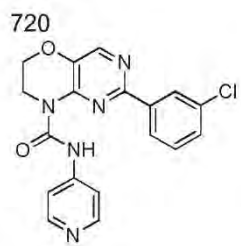
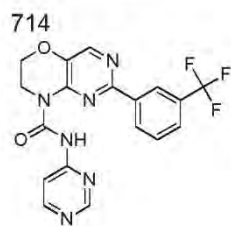
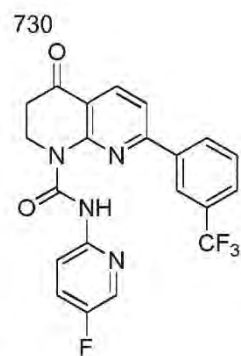
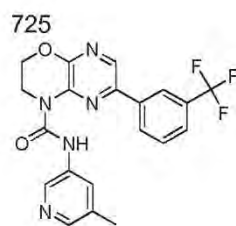
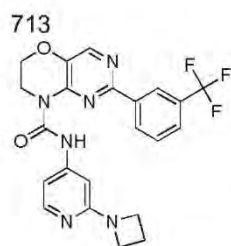
684



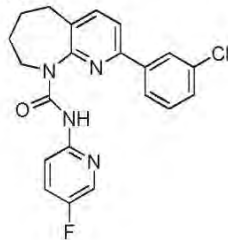
690



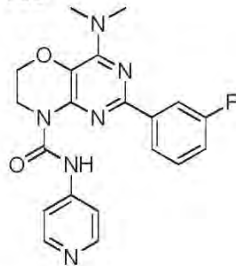




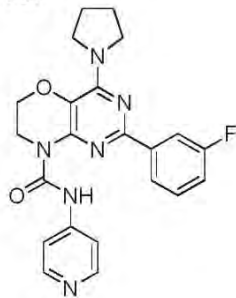
735



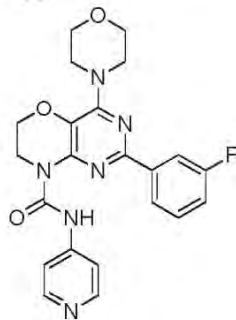
736



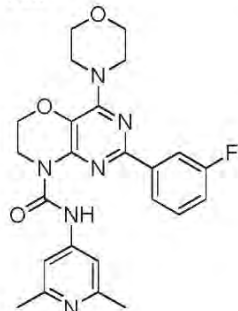
737



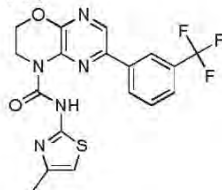
738



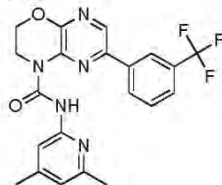
739



740



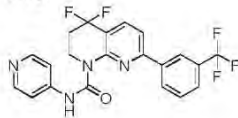
741



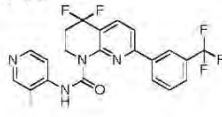
742



743



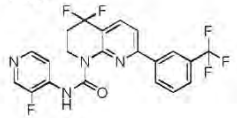
744



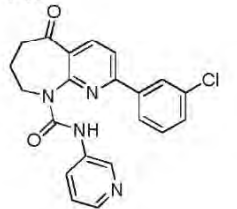
745



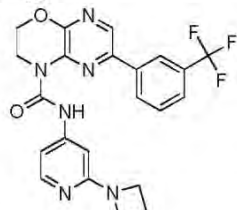
746



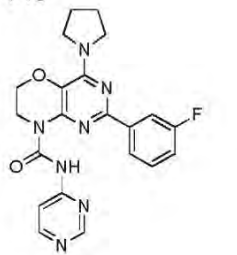
747



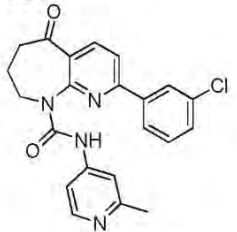
748



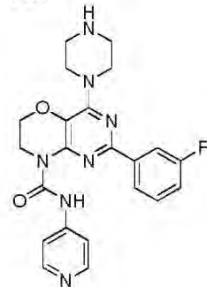
749



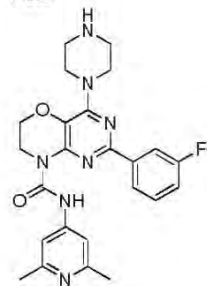
750



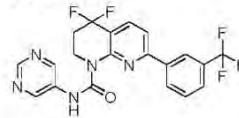
751



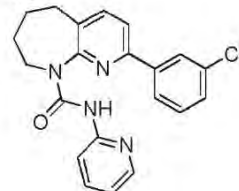
752



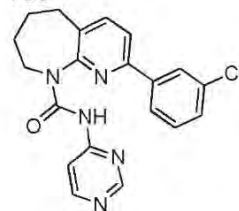
753



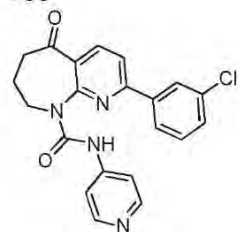
754



755

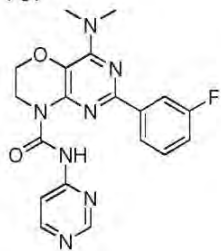


756

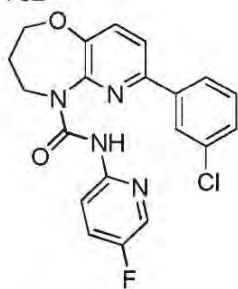




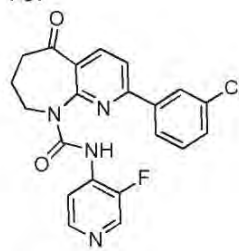
757



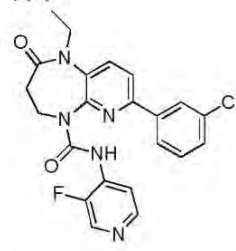
762



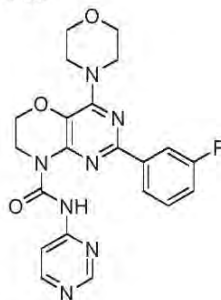
767



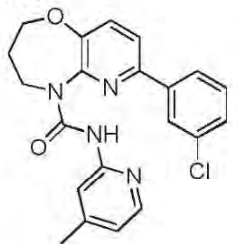
774



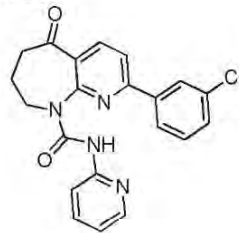
758



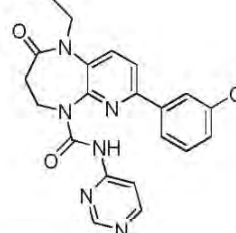
763



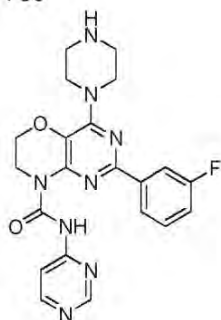
768



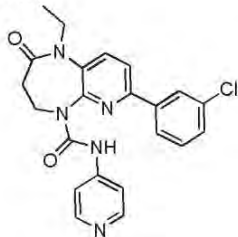
775



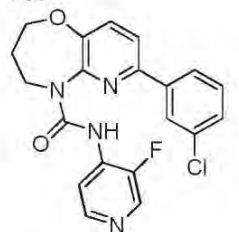
759



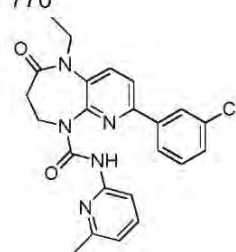
764



769



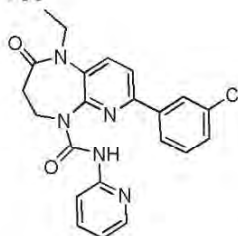
776



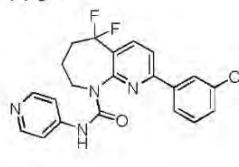
760



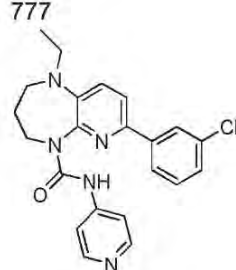
765



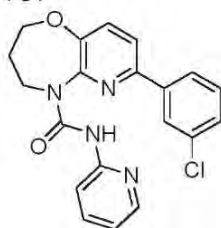
770



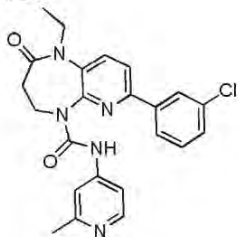
777



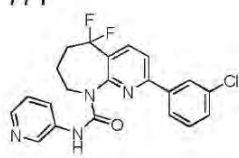
761



766



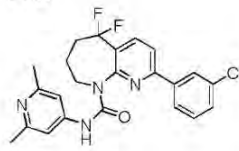
771



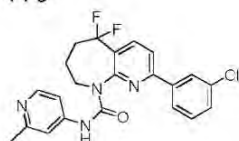
778

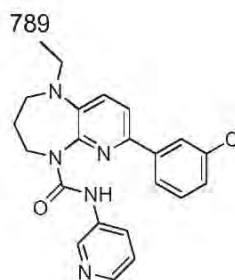
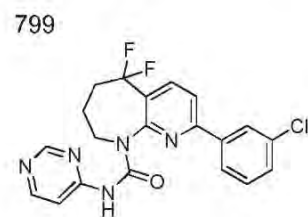
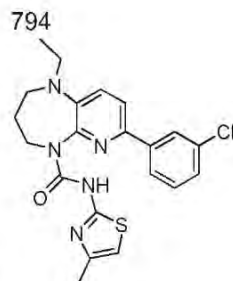
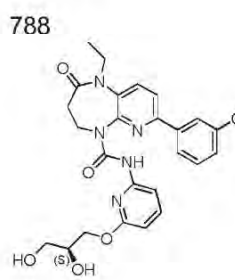
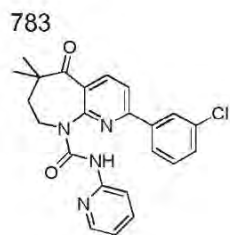
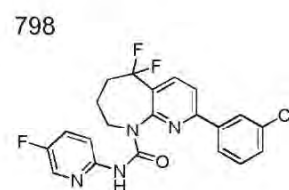
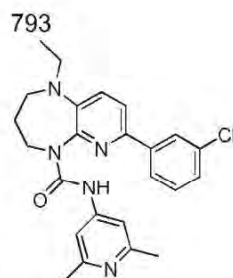
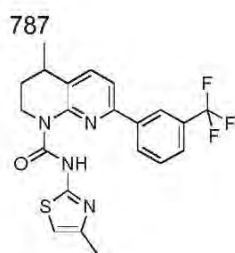
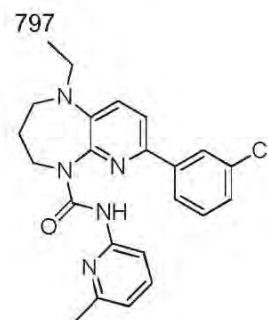
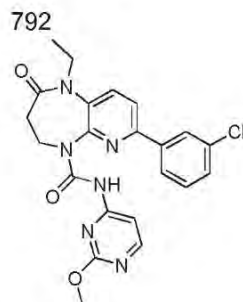
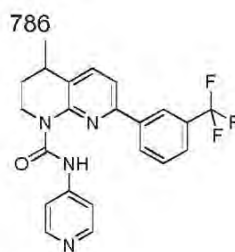
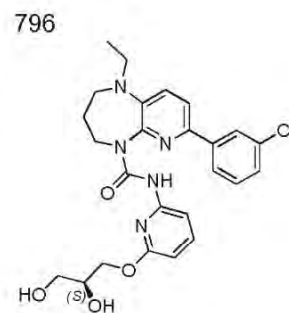
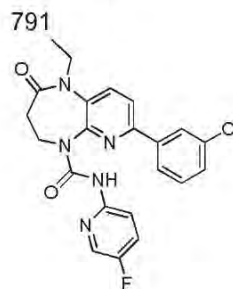
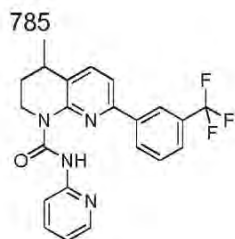
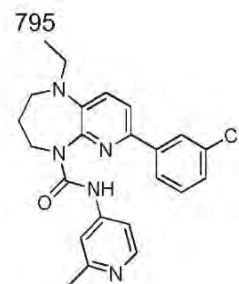
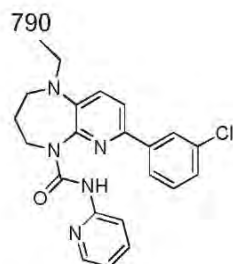
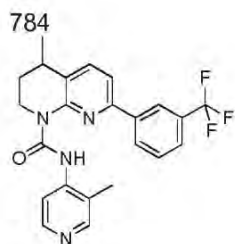
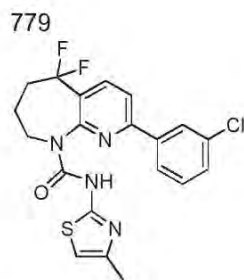


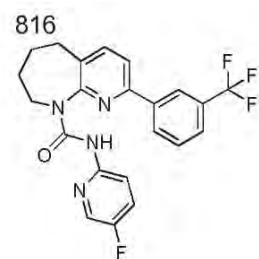
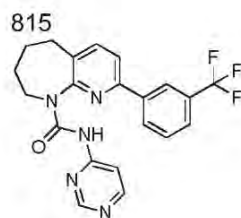
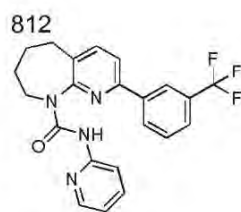
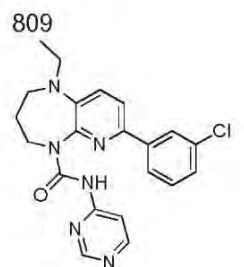
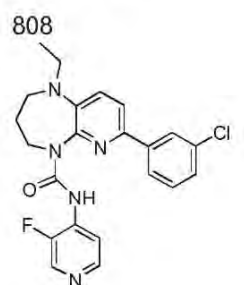
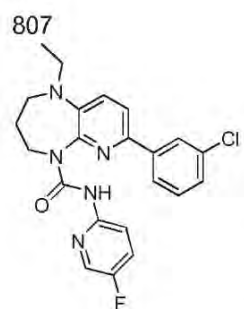
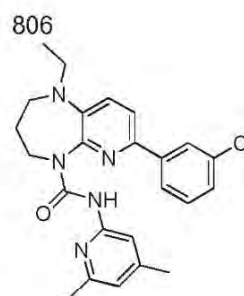
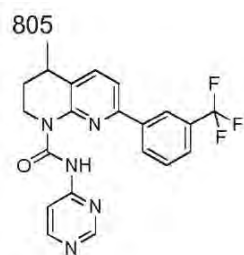
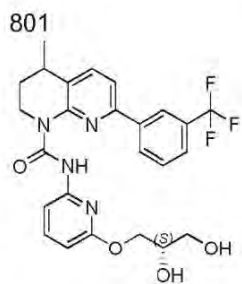
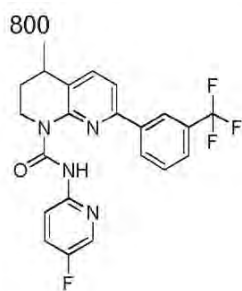
772

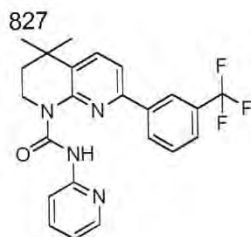
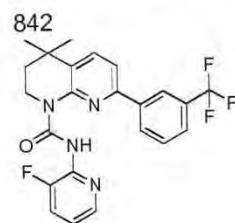
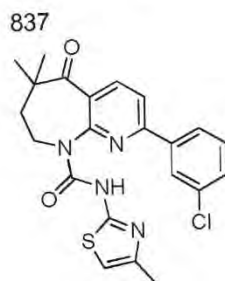
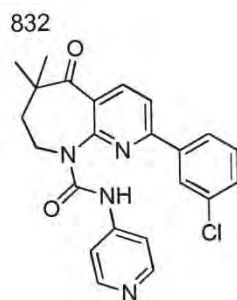
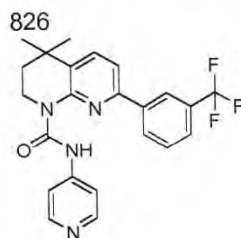
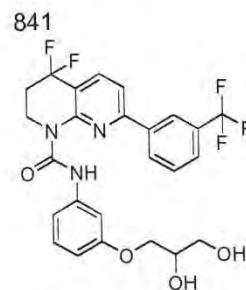
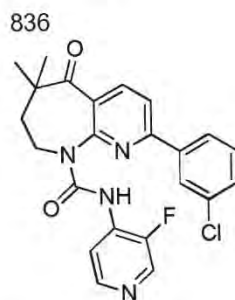
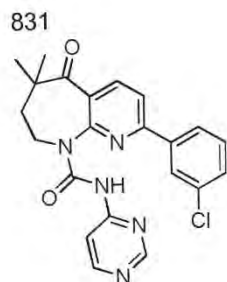
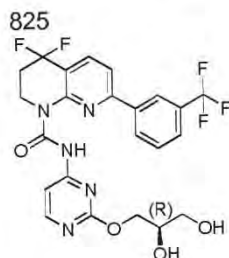
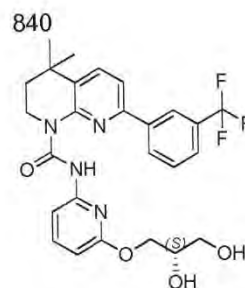
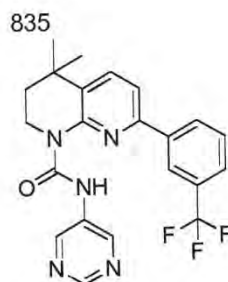
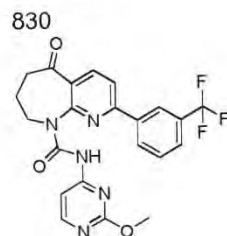
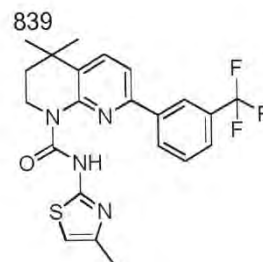
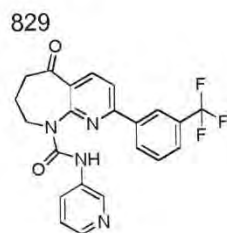
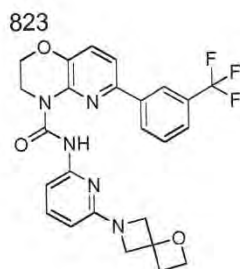
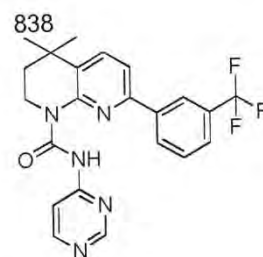
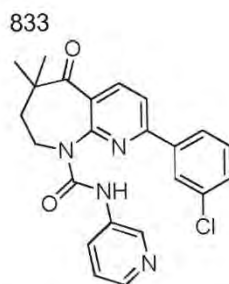
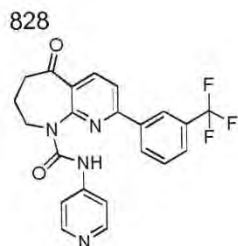


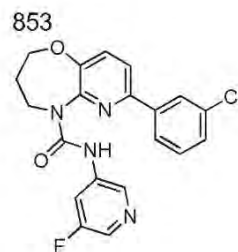
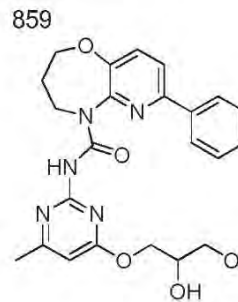
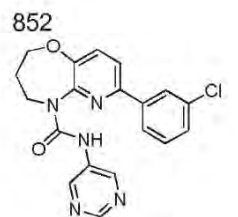
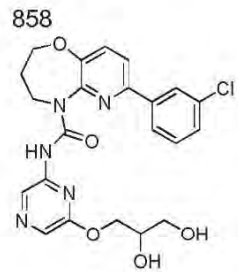
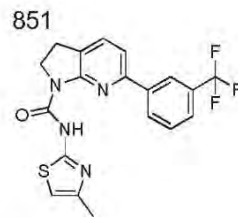
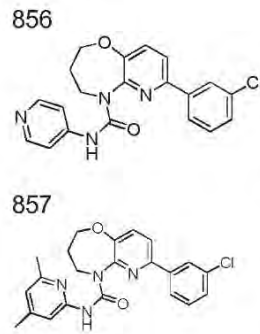
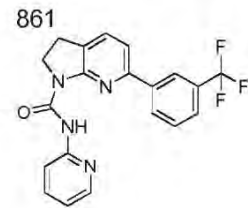
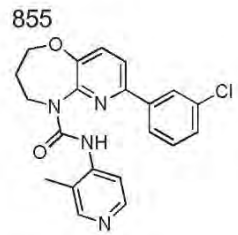
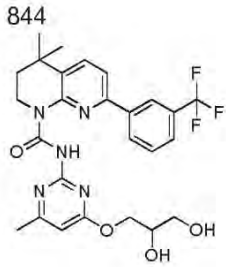
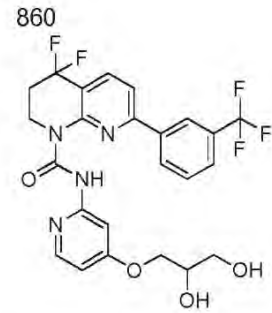
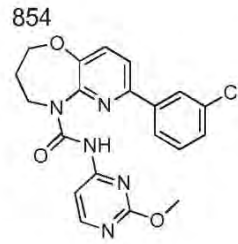
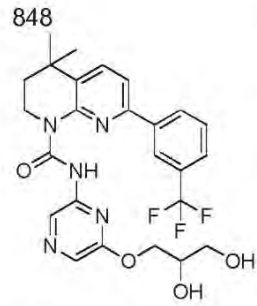
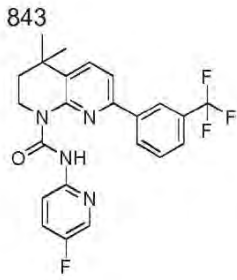
773

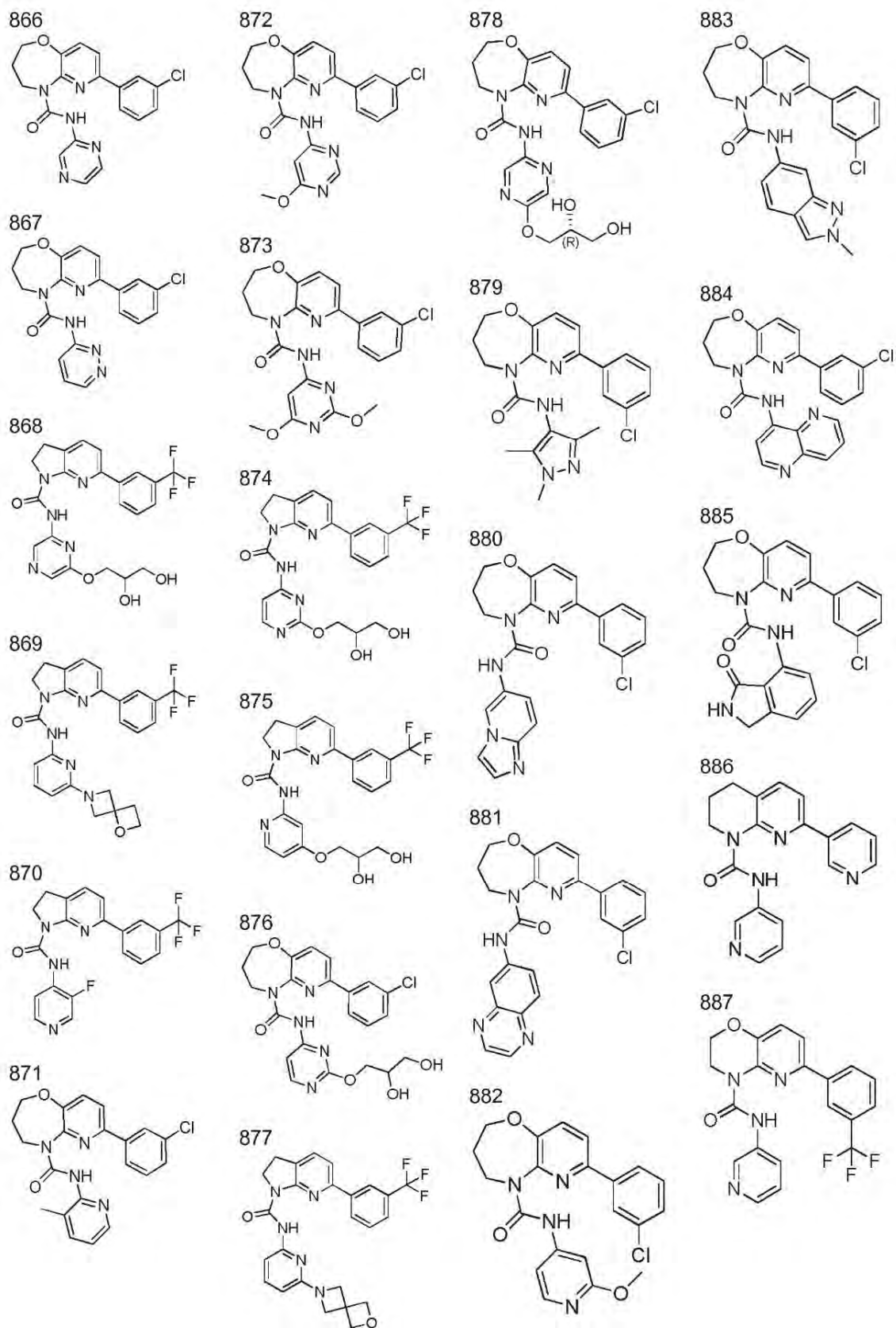








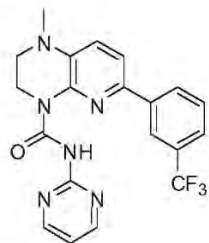




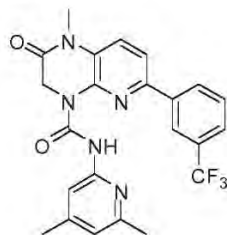
443



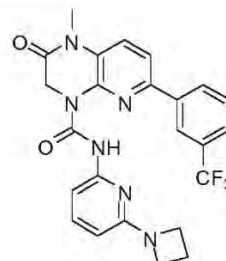
448



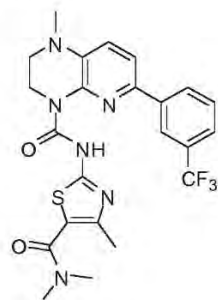
453



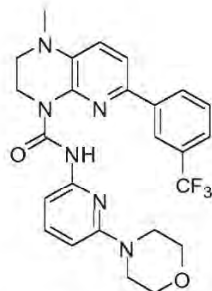
459



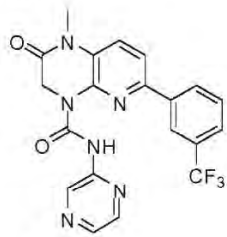
444



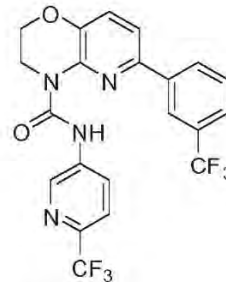
449



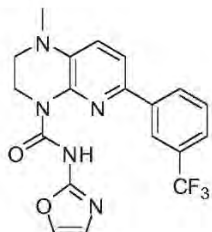
454



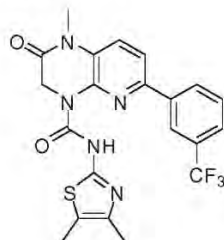
471



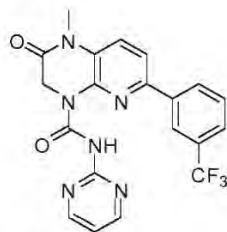
445



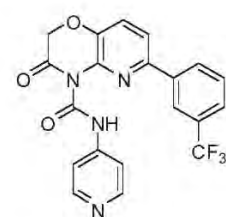
450



455



490



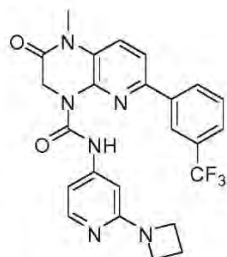
446



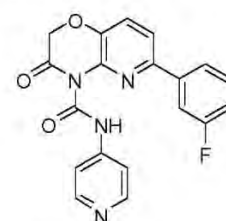
451



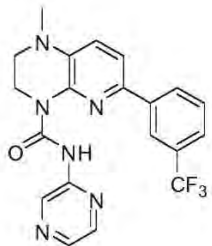
456



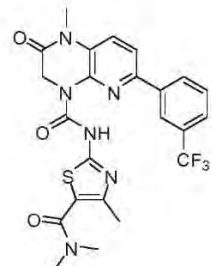
491



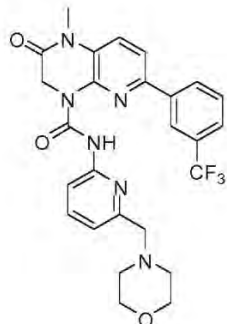
447



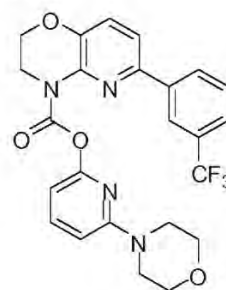
452



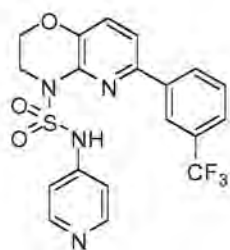
457



493



494



495

