

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 504**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/16</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2013 PCT/GB2013/050561**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13132253**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2013 E 13709994 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2822656**

54 Título: **Compuestos de isoquinolin-1-ona 3-aril-5-sustituída y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

**07.03.2012 US 201261607680 P**

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

**09.05.2017**

73 Titular/es:

**INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL  
CANCER HOSPITAL (THE) (100.0%)  
123 Old Brompton Road  
London, Greater London SW7 3RP, GB**

72 Inventor/es:

**ASHWORTH, ALAN;  
LORD, CHRISTOPHER JAMES;  
ELLIOTT, RICHARD JAMES ROWLAND;  
NICULESCU-DUVAZ, DAN;  
PORTER, RODERICK;  
BOFFEY, RAYMOND JOHN;  
BAYFORD, MELANIE JAYNE;  
FIRTH-CLARK, STUART;  
JARVIS, ASHLEY NICHOLAS;  
PERRIOR, TREVOR ROBERT y  
KEY, REBEKAH ELISABETH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 611 504 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

Compuestos de isoquinolin-1-ona 3-aril-5-sustituída y sus usos terapéuticos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere generalmente al campo de los compuestos terapéuticos. Más específicamente, la presente invención se refiere a determinados compuestos 2H-isoquinolin-1-ona 3-aril-5-sustituída que, entre otros, inhiben la señalización de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) y/o Wnt. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y al uso de tales compuestos y composiciones, tanto in vitro como in vivo, para inhibir PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.); para inhibir la señalización Wnt; para tratar trastornos que son mejorados por la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.); para tratar trastornos que son mejorados por la inhibición de la señalización Wnt; para tratar afecciones proliferativas como el cáncer, etc.

15 **Antecedentes**

Se citan en el presente documento una serie de publicaciones con el fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica al que pertenece la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen continuación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprende" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", comprenderán la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Debe tenerse en cuenta que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

Los intervalos son a menudo expresados en el presente documento como de "aproximadamente" de un valor particular, y/o a "aproximadamente" de otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente "aproximadamente" se entenderá que el valor particular forma otra realización.

Esta divulgación incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No es una admisión que cualquiera de las informaciones proporcionadas en el presente documento sea la técnica anterior o relevante para la invención actualmente reivindicada, o que cualquier publicación referida de forma específica o implícita sea la técnica anterior.

Cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo. El cáncer representa el 13 % de la mortalidad global, y más del 70 % de las muertes por cáncer ocurren en países de ingresos bajos y medios, en los que se prevé que la prevalencia del cáncer aumentará a medida que disminuya la mortalidad por otras enfermedades. Solo en el Reino Unido, una enfermedad como el cáncer de mama mata a más de 12.000 mujeres cada año.

Un enfoque de este problema ha sido identificar nuevos objetivos para las terapias contra el cáncer y utilizarlas para adaptar el tratamiento de cada paciente de acuerdo con la composición molecular de su enfermedad particular, en lugar de sus características clínicas manifiestas. Si bien esto ha sido en parte exitoso, todavía hay un número significativo de tipos de tumores para los que no hay terapias dirigidas y pocas opciones de tratamiento que no sean la cirugía y la quimioterapia citotóxica.

55 PARP

Existe ahora un cuerpo de evidencia significativo que sugiere que la inhibición de las proteínas de la superfamilia poli ADP ribosa polimerasa (PARP), tales como PARP1, PARP2, Tanquirasa 1 (también conocida como TNKS1, PARP5a) y Tanquirasa 2 (también conocida como TNKS2, PARP5B) podría tener utilidad clínica. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010. Los miembros de superfamilia de PARP usan beta-NAD<sup>+</sup> como un sustrato para generar polímeros de ADP-ribosa sobre residuos de aminoácidos de aceptores de proteínas. El resultado es una dramática modificación postraduccional que puede alterar significativamente las propiedades del receptor de proteínas. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010.

Aunque gran parte de la atención se ha centrado en PARP1, estudios en la última década han identificado una familia de hasta 17 proteínas que comparten homología con el dominio catalítico de PARP1. Además del dominio de tipo

PARP, los miembros de la familia de PARP están "funcionalizados" con una amplia variedad de otros dominios estructurales y funcionales (por ejemplo, DBD, dominios de unión a ARN, señales de localización subcelular, macrodominios, motivos BRCT, repeticiones de anquirina, dedos de cinc) que determinan sus actividades biológicas generales. Recientemente, se ha propuesto una nomenclatura unificada que se refiere a esta familia de proteínas como ADP-ribosil transferasas (ART) para reconocer el hecho de que (1) PARP catalizan una reacción de transferasa, no una reacción de polimerización dependiente de plantilla; y (2) no todos los miembros de la familia tienen actividad de PARP; algunos son propensas a funcionar como mono (ADP-ribosil) transferasas (mART). Esta nueva nomenclatura se refleja en una clasificación reciente basada en la estructura de los miembros de la familia PARP en tres grupos basados en sus dominios catalíticos: (1) PARP 1-5, que son PARP de buena fe que contienen un glutamato conservado (Glu 988 en PARP1) que define la actividad catalítica PARP; (2) PARP 6-8, 10-12 y 14-16, que son mART confirmados o putativos; y (3) PARP 9 y 13, que carecen de residuos claves de unión de NAD y el glutamato catalítico y que probablemente sean inactivos. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010.

Los miembros de la familia PARP se localizan en varios compartimentos celulares, que incluyen el núcleo, el citoplasma, las mitocondrias y las partículas de la cámara acorazada, aunque la localización subcelular y la función de muchos de los PARP son desconocidas. Las funciones conocidas de los miembros de la familia PARP abarcan una amplia gama de procesos celulares, que incluyen la reparación del ADN, la transcripción, la señalización celular, la regulación del ciclo celular y la mitosis. Esta diversa gama de procesos juega un papel clave en una amplia variedad de resultados biológicos, incluyendo diferenciación, desarrollo, respuestas al estrés, inflamación y cáncer. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010.

Los PARP nucleares primarios son PARP1, PARP2 (el paralog más cercano a PARP1), PARP3 y tanquirasas 1 y 2. PARP1 es una proteína muy bien estudiada y tiene un papel bien establecido en la reparación del ADN. Véase, por ejemplo, Lord et al., 2008. Tanquirasa 1 abarca cuatro dominios distintos; el dominio HPS del terminal N (tramos homopoliméricos de His, Pro y Ser); el dominio anquirina, que contiene 24 repeticiones ANK; un dominio SAM (módulo alfa estéril); y un dominio catalítico PARP de terminal C. Véase, por ejemplo, Hsiao et al., 2008.

La función mejor caracterizada de la tanquirasa 1 está en el mantenimiento del telómero. La maquinaria celular que suele replicar el ADN genómico es incapaz de sintetizar el ADN en el telómero, la estructura que tapa el extremo de cada cromosoma. La síntesis de ADN en el telómero se lleva a cabo por medio de la telomerasa. Este complejo enzimático consiste en una plantilla de ARN y una subunidad catalítica de ADN polimerasa. Sin embargo, la actividad de la telomerasa en la mayoría de las células somáticas humanas es relativamente baja y, como tal, el desgaste del ADN en el telómero se produce gradualmente. Este desgaste del ADN telomérico es uno de los factores que pueden conducir a la senescencia replicativa en las células somáticas y este acortamiento de los telómeros se refiere a menudo como un "reloj mitótico" que predetermina la capacidad replicativa de la mayoría de las células. Sin embargo, la situación en las células cancerosas es considerablemente diferente de la de las células somáticas; hasta el 90 % de todas las células cancerosas humanas tienen un alto nivel de actividad telomerasa. Este aumento del nivel de mantenimiento de los telómeros es uno de los factores que permite a las células tumorales evitar la senescencia y reproducirse perpetuamente. Véase, por ejemplo, Harley, 2008.

La longitud del ADN telomérico se determina por un mecanismo de "conteo de proteínas" en el que una serie de proteínas enlazadas a telómero regulan negativamente el acceso de la telomerasa al telómero. Por ejemplo, los telómeros más largos se unen a un mayor número de proteínas de Factor de Unión de Repetición Telomérica (TRF1) de doble cadena de ADN. Junto con el complejo de proteína TIN2-TPP1-POT1, TRF1 bloquea el acceso de la telomerasa al saliente de ADN 3' al final de los cromosomas, limitando así la extensión adicional del telómero. La regulación de este proceso está controlada por la tanquirasa 1 que promueve la extensión telomérica por TRF1 poli (ADP-ribosil)ación, causando su liberación desde el telómero y la eventual destrucción proteasomal. Esta liberación y degradación de TRF1 permite un nivel mejorado de acceso de la telomerasa al extremo del cromosoma y la extensión del telómero. Véase, por ejemplo, Harley, 2008.

Tanquirasa 1 también es necesaria después de la replicación del ADN en la fase S/G2 del ciclo celular para resolver la cohesión de la cromátida hermana antes de la mitosis. El agotamiento de la tanquirasa 1 en células HeLa da como resultado un paro mitótico. La cohesión persistente de la cromátida hermana en las células empobrecidas de la tanquirasa 1 da como resultado la fusión de cromátidas hermanas. El defecto mitótico en las células agotadas por la tanquirasa puede, en parte, determinarse por la poli (ADP ribosil)ación de la proteína NuMA mediada por la tanquirasa 1, que desempeña un papel esencial en la organización de microtúbulos en los poros del husillo. Véase, por ejemplo, Chang et al., 2005.

Un trabajo reciente también ha sugerido un papel de Tanquirasa 1 en el control de la señalización oncogénica Wnt, muy probablemente a través de un mecanismo que implica la estabilización de la Wnt componente de señalización, Axin. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. En este último trabajo y trabajo subsiguiente (véase, por ejemplo, James et al., 2012, Bao et al., 2012, Casás-Selves et al., 2012, Waaler et al., 2012), varios investigadores han demostrado que la caja de herramientas, como los inhibidores de las pequeñas moléculas de la tanquirasa, no inhibidores de la droga, pueden inhibir la señalización oncogénica Wnt y pueden inhibir las células tumorales que son adictas a la señalización Wnt.

Señalización Wnt

La señalización Wnt es una red de señalización de proteínas intracelulares que transduce señales de receptores unidos a la superficie celular a una serie de eventos de transcripción de genes. En la señalización Wnt canónica, los ligandos Wnt se unen a los receptores de la superficie celular de la familia Frizzled; Los receptores unidos a Frizzled activan las proteínas de la familia Disheveled. A su vez, las proteínas Disheveled activadas inhiben la función de un complejo de proteínas incluyendo Axin 1 y 2, GSK-3, y la proteína APC. Este complejo Axin/GSK-3/APC normalmente promueve la degradación proteolítica de la molécula de señalización intracelular de  $\beta$ -catenina. Cuando la señalización Wnt es estimulada y las proteínas Dishevelled son activas, se inhibe el "complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina", la degradación de  $\beta$ -catenina se reduce y la  $\beta$ -catenina es capaz de entrar en el núcleo e interactuar con los factores de transcripción de TCF/LEF. Esta última acción impulsa una serie de eventos específicos de expresión génica que en última instancia median la señalización Wnt.

La asociación de la señalización desregulada de Wnt/ $\beta$ -catenina con el cáncer ha sido bien documentada. La señalización de  $\beta$ -catenina activada constitutivamente, causada por deficiencia de APC o por mutaciones de  $\beta$ -catenina activadoras puede conducir a tumorigénesis. Además, la tanquirasa está directamente implicada en la cascada de señalización de Wnt. La tanquirasa realiza la PARilitos de Axin 1 y Axin 2 y provoca su degradación, accionando la estabilización/translocación nuclear de  $\beta$ -catenina y la transcripción mediada por TCF/LEF. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. Cuando se inhibe la tanquirasa, ya sea genéticamente o con moléculas pequeñas, se estabilizan los niveles de Axin1 y 2 y se mejora la degradación de la  $\beta$ -catenina, suprimiendo finalmente la señalización de Wnt, incluso en situaciones en las que la señalización de Wnt es, por lo normal, constitutivamente elevada, como en la deficiencia de APC. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. Estos datos sugieren que la inhibición de la tanquirasa podría usarse para modular la señalización de Wnt, tanto en el cáncer como en otras patologías no cancerosas donde la señalización de Wnt es aberrante.

Además de sus efectos sobre Wnt de forma significativa, también se ha demostrado recientemente que el silenciamiento de la tanquirasa 1 por interferencia de ARN es letal en células tumorales con deficiencias en cualquiera de las proteínas de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1 y BRCA2, pero no en células de tipo salvaje. Los portadores de mutación de BRCA con cáncer mantienen aún la función funcional de la proteína BRCA en sus células normales, mientras que carecen de células tumorales, lo que sugiere que un inhibidor de la tanquirasa 1 podría usarse para selectivamente las células tumorales en pacientes BRCA. Véase, por ejemplo, McCabe et al., 2009b. Este enfoque de combinar deficiencias genéticas específicas de tumores con la inhibición de un objetivo de fármaco para obtener una ventana terapéutica es un ejemplo de un enfoque "sintético letal" para el diseño de terapias contra el cáncer. Este efecto selectivo de BRCA de la inhibición de la tanquirasa 1 puede ser causado por el desgaste de los telómeros (causado por la inhibición de la tanquirasa 1) y las horquillas de replicación bloqueadas (causadas por la deficiencia de BRCA) que actúan conjuntamente para causar un umbral de daño al ADN que es inconsistente con la viabilidad celular. Alternativamente, los defectos sinérgicos en la citocinesis y la segregación de la cromátida hermana causada por la deficiencia de BRCA y la inhibición de la tanquirasa 1 pueden también subyacer al efecto selectivo de BRCA. Véase, por ejemplo, Daniels, 2004. El uso de la inhibición de la tanquirasa 1 en este contexto se describe en McCabe et al., 2009a y McCabe et al., 2009b.

Se ha demostrado que una proporción de pacientes sin mutaciones BRCA tiene características clínicas, morfologías tumorales y perfiles moleculares tumorales que recuerdan al cáncer asociado a la mutación BRCA, una propiedad denominada BRCA. Véase, por ejemplo, Turner et al., 2004. Este fenotipo BRCAness está más bien descrito en un número significativo de pacientes con tumores de mama triple negativos. Véase, por ejemplo, Turner et al., 2004. Se ha demostrado que las líneas celulares de cáncer de mama deficientes, triples negativas de BRCA1, tales como HCC1937, son particularmente sensibles a la inhibición de la tanquirasa 1. Véase, por ejemplo, McCabe et al., 2009a y McCabe et al., 2009b. Por lo tanto, la inhibición de la tanquirasa 1 puede ser muy eficaz en pacientes con mutaciones BRCA de la línea germinal así como en pacientes cuyos tumores presentan un fenotipo BRCAness.

Mecanismo no tumorigénicos modulados por tanquirasa

Además de los inhibidores de la tanquirasa que tienen potencial como terapéutica del cáncer, una serie de otros estudios sugieren que los inhibidores de la tanquirasa pueden usarse en una serie de otras patologías no relacionadas con el cáncer, la mayoría de las cuales son impulsadas por la señalización Wnt aberrante, de las cuales la actividad de la tanquirasa es una etapa de limitación de tasa (véase, por ejemplo, Riffell et al., 2012).

Por ejemplo:

Trabajos recientes han indicado que la inhibición de la tanquirasa puede estabilizar los niveles de Axin2 en células progenitoras de oligodendrocitos inmaduros (OLP) (véase, por ejemplo, Fancy et al., 2011). Basándose en que la función de Axin2 es esencial para la cinética normal de la remielinización, se ha demostrado que la inhibición de la tanquirasa acelera la mielinización de OLP después de una lesión hipóxica y desmielinizante (véase, por ejemplo, Fancy et al., 2011). Estos datos sugieren que los inhibidores de la tanquirasa de molécula pequeña pueden servir como agentes farmacológicos que podrían ayudar a la remielinización en neuropatías tales como esclerosis múltiple, encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal y leucomalacia periventricular (LPV) neonatal (véase,

por ejemplo, Fancy et al., 2011).

Otros estudios también han demostrado que la tanquirasa es esencial para la replicación del virus del herpes simple (VHS). La replicación eficaz de HSV-1 requiere actividad de la PARP tanquirasa (véase, por ejemplo, Li et al., 2011).  
 5 Otro apoyo a esta hipótesis proviene de la observación de que el HSV no se replicó eficientemente en las células agotadas de la tanquirasa 1. Además, la tanquirasa y el sustrato de tanquirasa TRF2 (factor de unión de repetición telomérica 2) controlan la degradación del ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) (véase, por ejemplo, Deng et al., 2002), lo que sugiere que los inhibidores de la tanquirasa pueden tener utilidad como agentes antivíricos.

10 Además, se sabe que la inhibición de la tanquirasa modula la captación de glucosa (véase, por ejemplo, Yeh et al., 2007), lo que sugiere que una molécula pequeña de inhibidor de la tanquirasa puede tener utilidad en el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como la diabetes tipo 2. En este caso, se piensa que la inhibición de la tanquirasa modula la captación de glucosa alterando la función y la localización celular del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) y la aminopeptidasa IRAP (aminopeptidasa sensible a la insulina).

15 Además, se sabe que la inhibición de la tanquirasa induce la diferenciación de los cardiomiocitos (véase, por ejemplo, Wang et al., 2011), que sugiere que los inhibidores de la tanquirasa de molécula pequeña podrían tener cierta capacidad en el tratamiento de trastornos cardíacos, tales como la reparación cardíaca después del infarto cardíaco.

20 Además, la inhibición de la tanquirasa se conoce para minimizar los efectos patológicos de la fibrosis pulmonar y los inhibidores de la tanquirasa pueden mejorar la supervivencia de ratones con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase, por ejemplo, Distler et al., 2012) que sugiere que los inhibidores de tanquirasa de molécula pequeña podrían tener algunos utilidad en el tratamiento de trastornos pulmonares y trastornos fibróticos tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, cirrosis, fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastínica, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis  
 25 masiva progresiva, fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad de Crohn, queloides, esclerodermia/esclerosis sistémica y artrofibrosis.

Además para estas patologías, la señalización Wnt y su modulación también están implicadas en un número de otras afecciones potogénicas que sugieren que los inhibidores de tanquirasa de moléculas pequeñas podrán tener utilidad  
 30 en estas otras enfermedades relacionadas con Wnt, que incluyen:

Enfermedad de Alzheimer, en la que la actividad B-catenina del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Caricasole et al., 2003; Moon et al., 2004; Mudher and Lovestone, 2002);

35 Enfermedad de la piel Dupuytren, en la que la actividad B-catenina del mediador Wnt también es aberrante (véase, por ejemplo, Varallo et al., 2003);

Agnesis dental, en la que la actividad Axin2 del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo Lammi et al., 2004);

Osteoartritis, en la que la actividad secretada rizada relacionada con la proteína 3 (FRP3) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Loughlin et al., 2004);

40 Vitreoretinopatía exudativa, en la que las actividades del receptor 4 de la familia rizada (FZD4) (véase, por ejemplo, Robitaille et al., 2002) y la proteína de la enfermedad de Norrie (véase, por ejemplo, Xu et al., 2004) del receptor Wnt son aberrantes;

45 Esquizofrenia, en la que el glicogen sintasa quinasa 3 beta (GSK3b) y el miembro 1 de la familia del sitio de integración MMTV de tipo sin alas (Wnt1) de los mediadores Wnt son aberrantes (véase, por ejemplo, Kozlovsky et al., 2002; Miyaoka et al., 1999);

Osteoporosis, en la que la actividad del receptor de lipoproteína de baja densidad relacionado con la proteína 5 (LRP5) del mediador de Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Gong et al., 2001);

Hipoplasia dérmica, en la que la actividad del homólogo de porcupina (PORCN) del mediador de Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Grzeschik et al., 2007);

50 Cambio de sexo XX, en la que la actividad de R-espondina 1 (RSPO1) del mediador de Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Parma et al., 2006);

Anoniquia e hiponiquia, en la que R-espondina 4 (RSPO4) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Bergmann et al., 2006; Blaydon et al., 2006);

55 Esclerosteosis y enfermedad de Van Buchem, en la que la actividad de la esclerostina (SOST) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Balemans et al., 2001; Balemans et al., 2002);

Síndrome de Fuhrmann, en la que la actividad del sitio de integración MMTV 7A (Wnt7a) relacionada con el mediador sin alas Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Woods et al., 2006);

Hipoplasia odonto-onquio-dérmica, en la que la actividad del sitio de integración MMTV 10a (Wnt10a) relacionada con el mediador sin alas Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Adaimy et al., 2007); y

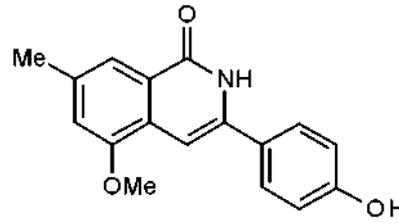
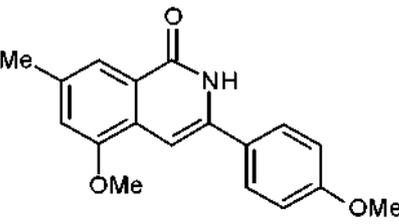
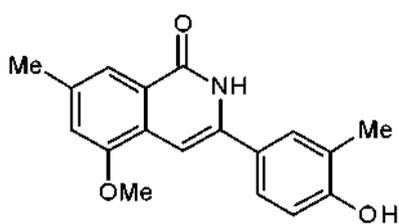
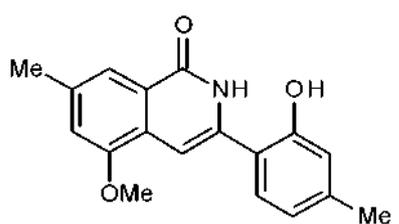
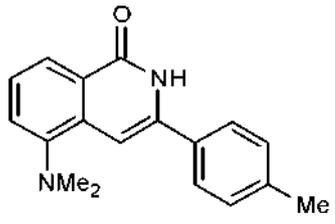
60 Obesidad de inicio temprano, en la que la actividad del sitio de integración MMTV 10b (Wnt10b) relacionada con el mediador sin alas Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Christodoulides et al., 2006).

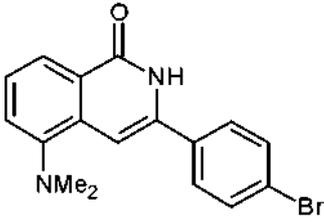
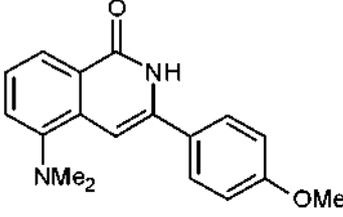
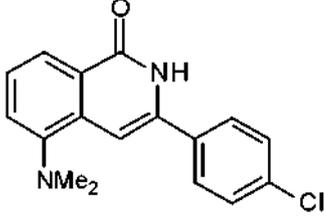
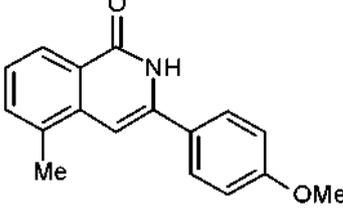
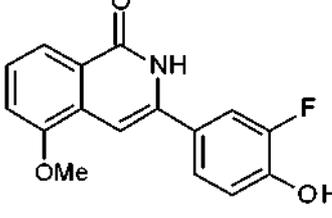
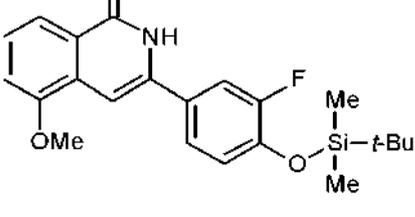
Además, la expresión de TERT de la componente de la proteína telomerasa aberrante y la señalización Wnt aberrante están implicadas en la nefropatía, que incluye la nefropatía asociada al VIH (véase, por ejemplo, Shkreli et al., 2011).  
 65 Dado el fuerte vínculo entre los inhibidores de la tanquirasa y la modulación de la señalización Wnt y la función de TERT, es probable que los inhibidores de la tanquirasa de la molécula pequeña pudieran usarse en el tratamiento de

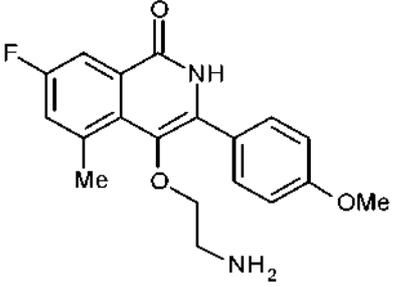
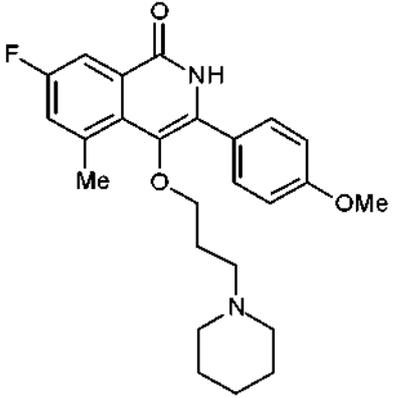
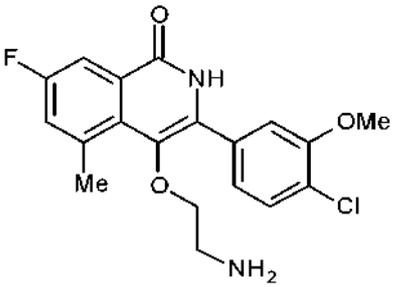
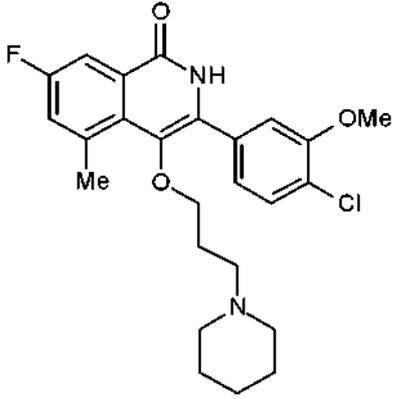
estas patologías.

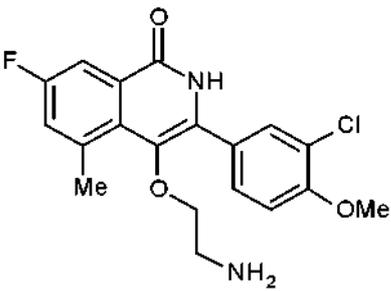
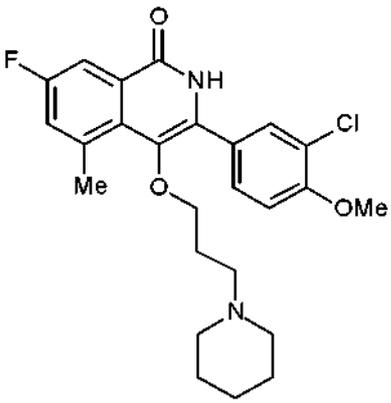
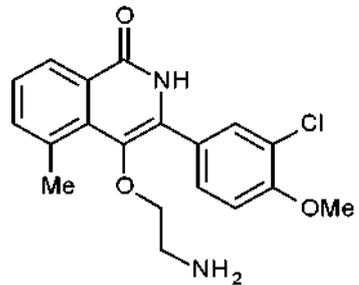
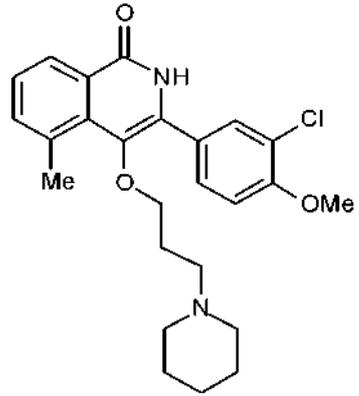
Los inventores han identificado una clase de inhibidores de moléculas pequeñas de miembros de superfamilia de PARP que incluyen PARP1 y Tanquirasa 1 que son útiles en el tratamiento de afecciones, que incluyen estados proliferativos tales como cáncer. En algunos casos, estos inhibidores son capaces de provocar la inhibición bioquímica de estas dianas, así como de provocar actividad celular que incluye uno o más o todos de: (i) inhibición de la señalización Wnt; (ii) inhibición de la supervivencia/proliferación celular; (iii) estabilización de los niveles de Axin y tanquirasa; y (iv) formación de marcadores de daño en el ADN tal como foci  $\gamma$ H2AX.

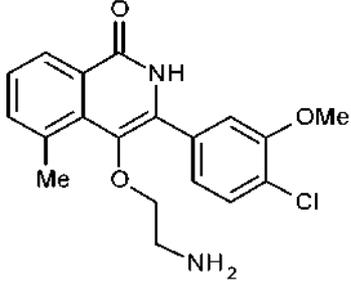
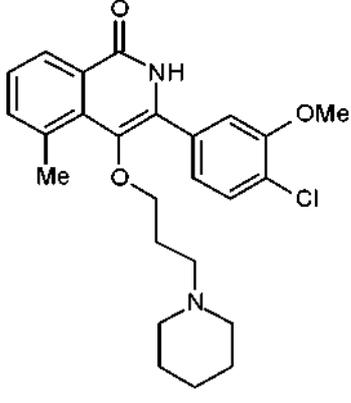
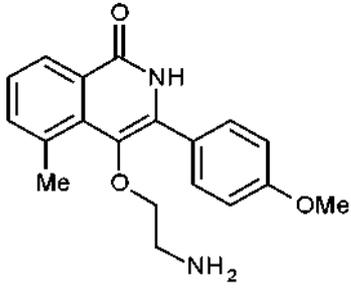
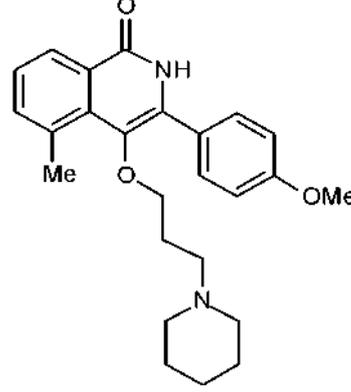
10 Parece que se conocen las siguientes 2H-isoquinolin-1-onas 3-aryl-5-sustituída.

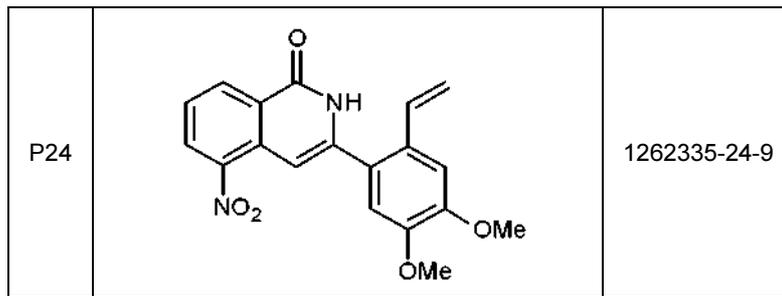
n.º	Estructura	n.º de registro
P01		70351-69-8
P02		70351-70-1
P03		70351-71-2
P04		70351-72-3
P05		203628-15-3

P06		203628-17-5
P07		203628-19-7
P08		220630-92-2
P09		223553-35-3
P10		884500-93-0
P11		884501-99-9

P12	 <chem>Cc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2cc(OCCN)cc2c3ccc(OC)cc3</chem>	1256940-02-9
P13	 <chem>Cc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2cc(OCCN1CCCCC1)cc2c3ccc(OC)cc3</chem>	1256940-03-0
P14	 <chem>Cc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2cc(OCCN)cc2c3cc(Cl)c(OC)cc3</chem>	1256940-06-3
P15	 <chem>Cc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2cc(OCCN1CCCCC1)cc2c3cc(Cl)c(OC)cc3</chem>	1256940-07-4

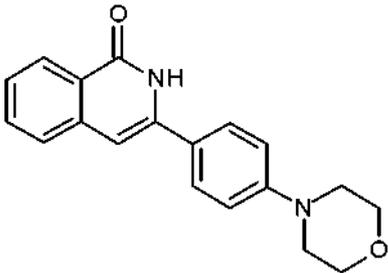
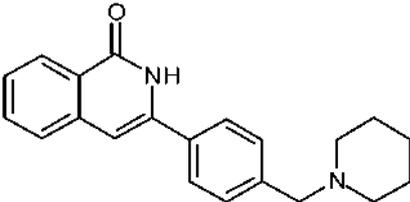
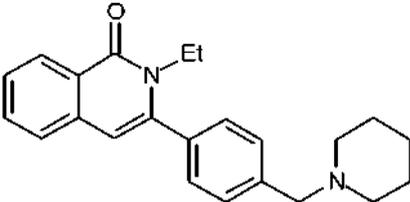
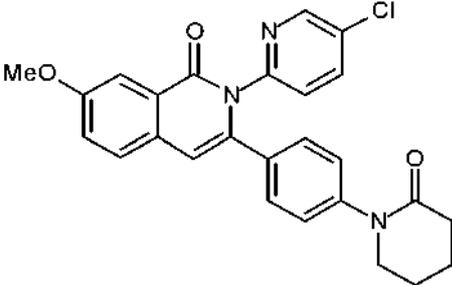
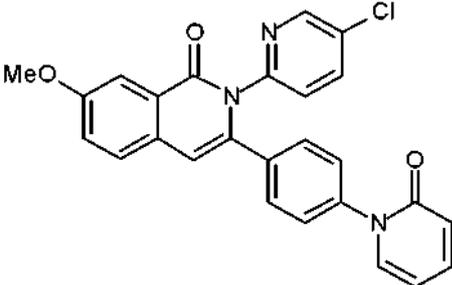
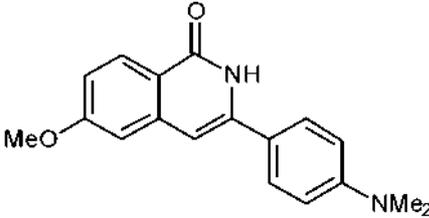
P16	 <chem>Cc1ccc(F)c(c1)C(=O)Nc2cc(OC)c(Cl)cc2OCCN</chem>	1256940-08-5
P17	 <chem>Cc1ccc(F)c(c1)C(=O)Nc2cc(OC)c(Cl)cc2OCCCN3CCCCC3</chem>	1256940-09-6
P18	 <chem>Cc1cccc2c1C(=O)Nc3cc(OC)c(Cl)cc3OCCN2</chem>	1256940-10-9
P19	 <chem>Cc1cccc2c1C(=O)Nc3cc(OC)c(Cl)cc3OCCCN4CCCCC42</chem>	1256940-11-0

P20		1256940-12-1
P21		1256940-13-2
P22		1256940-16-5
P23		1256940-17-6

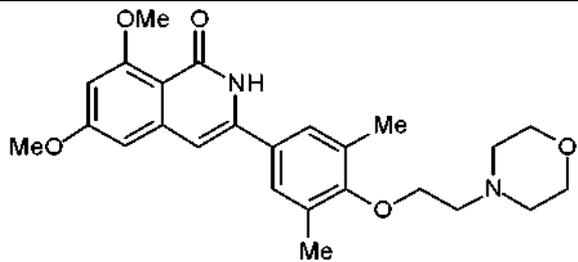
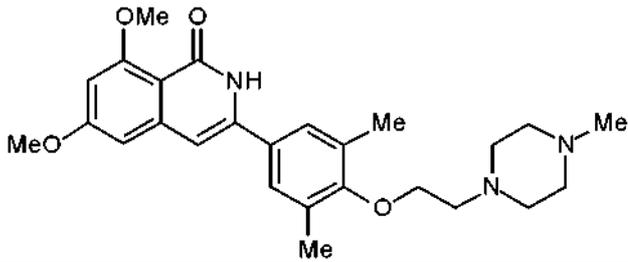
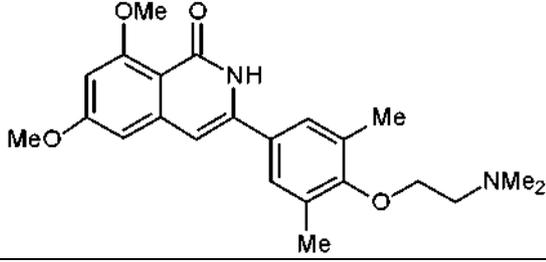
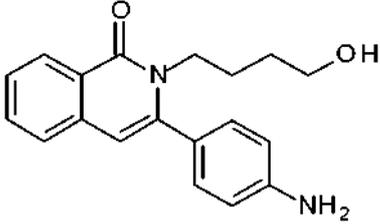
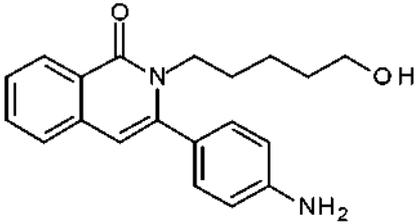
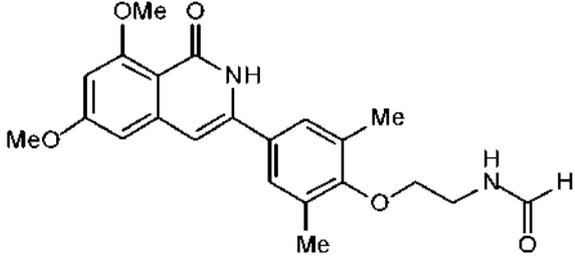


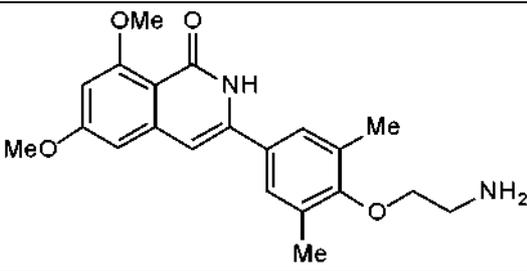
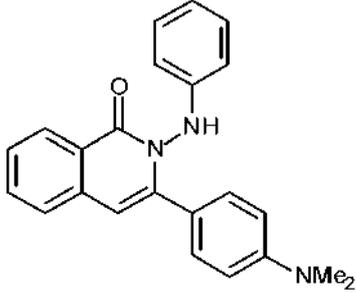
Parece que se conocen las siguientes 2H-isoquinolin-1-onas 3-aryl-5-no sustituidas.

n.º	Estructura	n.º de registro
P25		19069-81-9
P26		98659-53-1
P27		98659-55-3
P28		145104-33-2
P29		223552-86-1

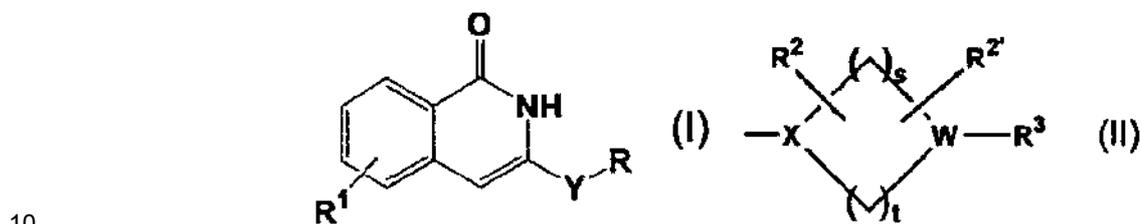
P30		223553-20-6
P31		376354-94-8
P32		376354-97-1
P33		503613-43-2
P34		503613-44-3
P35		630423-61-9

P36	<chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)/C=C2C(=O)Nc3ccc(OC)cc32</chem>	630423-64-2
P37	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)/C=C2C(=O)N(Cc3ccccc3)c4ccc(NC)cc42</chem>	721960-58-3
P38	<chem>Cc1cc(C)cc(Cc2ccc(N)cc2)/C=C3C(=O)Nc4ccc(NC)cc43</chem>	721960-60-7
P39	<chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)/C=C2C(=O)N(Cc3cc(C)c(C)cc3)c4ccc(NC)cc42</chem>	721960-73-2
P40	<chem>CN(C)c1ccc(cc1)/C=C2C(=O)Nc3ccc(NC)cc32</chem>	862469-72-5

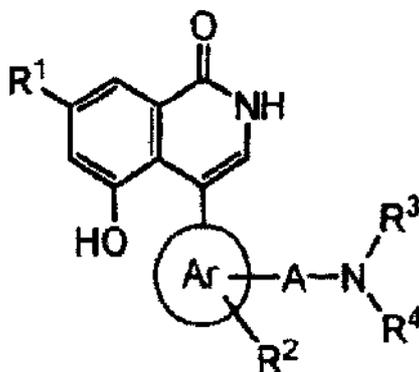
P41	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=C(C)C(OC)CC3N4CCOCC4</chem>	924299-93-4
P42	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=C(C)C(OC)CC3N(C)CC4</chem>	1044871-80-8
P43	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=C(C)C(OC)CC3N(C)CC4</chem>	1044871-83-1
P44	 <chem>OCNCCCC1=CN2C=CC=CC=C2C(=O)N1C3=CC=C(N)C=C3</chem>	1193268-39-1
P45	 <chem>OCNCCCCCC1=CN2C=CC=CC=C2C(=O)N1C3=CC=C(N)C=C3</chem>	1193268-40-4
P46	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=C(C)C(OC)CC3NC=O</chem>	1253733-07-1

P47		1253733-10-6
P48		1417652-57-3

5 El documento EP 1 557 414 A1 (Mitsubishi Pharma Corporation - 27 de julio de 2005) describe determinados compuestos de isoquinolina de la siguiente fórmula (I), en la que -Y- está "ausente o es una cadena alqueno con 1 a 8 átomos de carbono en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo" y R es un grupo de la siguiente fórmula (II), en la que "X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y está ausente, después X debería ser CH; W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X es CH, después W debería ser un átomo de nitrógeno, s es un número entero de 1 a 5; y t es un número entero de 1 a 5". Los compuestos son supuestamente útiles como inhibidores de PARP.



15 El documento EP 1 544 194 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. - 22 de junio de 2005) describe determinados compuestos de isoquinolina de la siguiente fórmula (I). Los compuestos son supuestamente útiles como inhibidores de PARP.



**Sumario de la invención**

20 Un aspecto de la invención se refiere a determinados compuestos de 2H-isoquinolin-1-ona 3-aryl-5-sustituida (denominados en el presente documento como compuestos IQ), como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la función PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) (por ejemplo, en una célula), *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la señalización Wnt (por ejemplo, en una célula), *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

20 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto IQ como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

25 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de una afección proliferativa.

30 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer.

35 En una realización, el tratamiento es tratamiento del cáncer de cabeza; cáncer de cuello; cáncer del sistema nervioso; cáncer de pulmón/mediastino; cáncer de mama; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de las vías biliares; cáncer de páncreas; cáncer de intestino delgado; cáncer de intestino grueso; cáncer ginecológico; cáncer genito-urinario; cáncer de la glándula tiroidea; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de piel; sarcoma óseo; sarcoma de tejidos blandos; malignidad pediátrica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma; leucemia; o metástasis de un sitio primario desconocido.

40 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno neurodegenerativo, tal como esclerosis múltiple (EM); un trastorno neurológico asociado a desmielinización; encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal; leucomalacia periventricular (LPV) neonatal; una patología relacionada con el corazón, tal como infarto de miocardio; daño cardíaco (por ejemplo, para reparar daño cardíaco); una enfermedad infecciosa, tal como una patología relacionada con el virus del herpes simple (VHS); una patología relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB); una enfermedad metabólica, tal como una enfermedad metabólica en la que la absorción de glucosa es disfuncional, tal como diabetes, tal como diabetes tipo 2; o fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar).

45 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno neurodegenerativo, tal como esclerosis múltiple (EM); encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal; leucomalacia periventricular (LPV) neonatal; una patología relacionada con el corazón, tal como infarto de miocardio; una patología relacionada con el virus del herpes simple (VHS); una patología relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB); o una enfermedad metabólica tal como la diabetes tipo 2.

50 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; enfermedad de la piel Dupuytren; agenesia dental; defectos vasculares en el ojo; síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG); vitreorretinopatía exudativa; vitreorretinopatía exudativa familiar; angiogénesis retiniana; esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; cambio del sexo XX; regresión y virilización del ducto mulleriano; síndrome de SERKAL; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de Van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onquio-dérmica; diabetes tipo 2; obesidad; obesidad de inicio temprano; una nefropatía, tal como una nefropatía asociada al VIH; enfermedad coronaria temprana; defectos de densidad ósea; síndrome de tetra-amelia; malformación de mano dividida/pie dividido; duplicación caudal; síndrome de Fuhrmann; displasia odonto-onquio-dérmica; displasia esquelética; hipoplasia dérmica focal; anoniquia autosómica recesiva; o defectos del tubo neural.

65 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de la piel Dupuytren; agenesia dental; vitreorretinopatía exudativa; esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; cambio del sexo XX; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onquio-dérmica; obesidad de inicio temprano; o una nefropatía, tal como nefropatía asociada a VIH.

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, proporcionado preferentemente como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto.

5 También se describe en el presente documento un compuesto IQ *obtenible* por un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

10 También se describe en el presente documento un compuesto IQ *obtenido* por un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

15 También se describn en el presente documento intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en métodos de síntesis descritos en el presente documento.

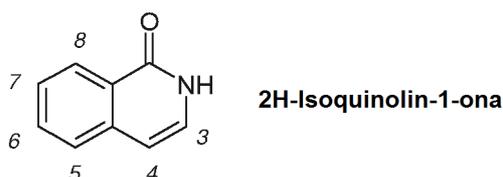
También se describe en el presente documento el uso de tales intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

20 Como se apreciará por un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también se referirán a otros aspectos de la invención.

### Descripción detallada de la invención

#### 25 Compuestos

Un aspecto de la presente invención se refiere determinados compuestos que están estructuralmente relacionados con 2H-isoquinolin-1-ona.

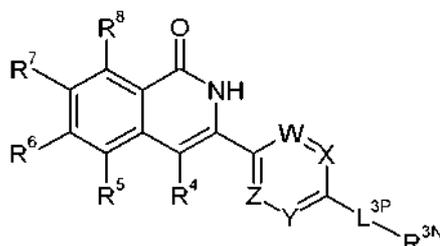


Más particularmente, la presente invención se refiere a determinados a compuestos de 2H-isoquinolin-1-ona 3-aryl-5-sustituída, como se define en el presente documento.

35 Aún más particularmente, la presente invención se refiere a determinados compuestos de 2H-isoquinolin-1-ona que tienen tanto:

- (a) un sustituyente *particular* (indicado en el presente documento como R<sup>5</sup>) en la posición 5; y
- (b) un sustituyente carboarilo o heteroarilo *particular* de seis miembros (indicado en el presente documento como el anillo que contiene W, X, Y y Z) en la posición 3 que tiene un para-sustituyente *particular* (indicado en el presente documento como -L<sup>3P</sup>-R<sup>3N</sup>).

45 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados entre los compuestos de la siguiente fórmula y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que -R<sup>3N</sup>, -L<sup>3P</sup>-, W, X, Y, Z, -R<sup>4</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup> son como se definen en el presente documento (por conveniencia, denominados colectivamente en el presente documento como "compuestos 2H-isoquinolin-1-ona 3-aryl-5-sustituída" o "compuestos IQ"):

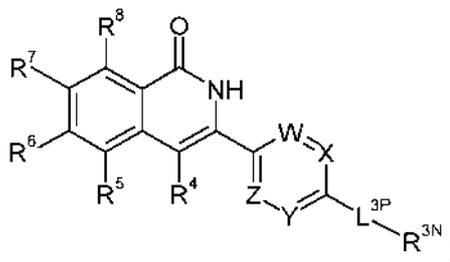


50

Algunas realizaciones de la invención incluyen los siguientes:

(1) Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



en la que:

- 10 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo"); o  
 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-3-ilo"); o  
 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es N ("pirimidin-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirimidin-5-ilo"); o  
 15 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirazin-2-ilo"); o W es N, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("piridazin-3-ilo");

en la que:

- 20 - R<sup>W</sup> es independientemente -H o -R<sup>WW</sup>;  
 - R<sup>X</sup> es independientemente -H o -R<sup>XX</sup>;  
 - R<sup>Y</sup> es independientemente -H o -R<sup>YY</sup>; y  
 - R<sup>Z</sup> es independientemente -H o -R<sup>ZZ</sup>;

en la que:

- 25 - R<sup>WW</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;  
 - R<sup>XX</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;  
 - R<sup>YY</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; y  
 30 - R<sup>ZZ</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;

en la que:

- 35 cada -X<sup>1</sup> es independientemente -F, -Cl, -Br o -I; y  
 cada -R<sup>1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en la que:

- L<sup>3P</sup>- es independientemente un enlace covalente sencillo o -L<sup>3PL</sup>-;

en el que:

- L<sup>3PL</sup>- es independientemente -L<sup>3PR1</sup>-, -C(=O)-, -L<sup>3PR2</sup>-C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -L<sup>3PR3</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- o -O-L<sup>3PR4</sup>-;

en el que:

- 45 cada -L<sup>3PR1</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR2</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR3</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR4</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

50

y en el que:

- R<sup>3N</sup> es independientemente -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, o -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

55

en el que:

cada -R<sup>A</sup> es independientemente:

5 - R<sup>A1</sup>, -R<sup>A2</sup>, -R<sup>A3</sup>, -R<sup>A4</sup>, -R<sup>A5</sup>, -L<sup>A</sup>-R<sup>A2</sup>, -L<sup>A</sup>-R<sup>A3</sup>, -L<sup>A</sup>-R<sup>A4</sup> o -L<sup>A</sup>-R<sup>A5</sup>;

cada -R<sup>A1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> saturado, lineal o ramificado,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>S1</sup>;

10 cada -R<sup>A2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>S2C</sup>;

cada -R<sup>A3</sup> es heterociclilo C<sub>3-7</sub> no aromático,  
y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>S2C</sup>,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>SN</sup>;

15 cada -R<sup>A4</sup> es independientemente fenilo o naftilo,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>S3C</sup>;

cada -R<sup>A5</sup> es heteroarilo C<sub>5-10</sub>,  
y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>S3C</sup>,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>SN</sup>;

20 cada -L<sup>A</sup>- es alquileo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en el que:

cada -R<sup>S1</sup> es independientemente:

25 - F, -Cl, -Br, -I,

- OH, -OR<sup>TT</sup>,

- OCF<sub>3</sub>,

- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT2</sup>, -R<sup>TM</sup>,

30 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,

- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT2</sup>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,

- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TT</sup>,

- NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NHC(=O)NR<sup>TT2</sup>, -NHC(=O)R<sup>TM</sup>,

- NR<sup>TNC</sup>(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NR<sup>TT2</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TM</sup>,

35 - NHC(=O)OR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)OR<sup>TT</sup>,

- OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -OC(=O)NR<sup>TT2</sup>, -OC(=O)R<sup>TM</sup>,

- C(=O)R<sup>TT</sup>,

- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,

- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNS</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,

- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,

40 - CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>TT</sup> o =O;

cada -R<sup>S2C</sup> es independientemente:

45 - R<sup>TT</sup>,

- F, -Cl, -Br, -I,

- OH, -OR<sup>TT</sup>,

- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,

- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,

- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT2</sup>, -R<sup>TM</sup>,

50 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT2</sup>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,

- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,

- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT2</sup>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,

- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TT</sup>,

- NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NHC(=O)NR<sup>TT2</sup>, -NHC(=O)R<sup>TM</sup>,

55 - NR<sup>TNC</sup>(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NR<sup>TT2</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TM</sup>,

- NHC(=O)OR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)OR<sup>TT</sup>,

- OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -OC(=O)NR<sup>TT2</sup>, -OC(=O)R<sup>TM</sup>,

- C(=O)R<sup>TT</sup>,

- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,

60 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNS</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,

- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,

- CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>TT</sup> o =O;

cada -R<sup>S3C</sup> es independientemente:

65

- 5  
10  
15  
20
- R<sup>TT</sup>,
  - F, -Cl, -Br, -I,
  - OH, -OR<sup>TT</sup>,
  - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
  - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
  - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
  - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
  - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
  - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
  - NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TT</sup>,
  - NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NHC(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>TM</sup>,
  - NR<sup>TNC</sup>(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)R<sup>TM</sup>,
  - NHC(=O)OR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNC</sup>(=O)OR<sup>TT</sup>,
  - OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -OC(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -OC(=O)R<sup>TM</sup>,
  - C(=O)R<sup>TT</sup>,
  - S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,
  - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TNS</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
  - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
  - CN, -NO<sub>2</sub> o -SR<sup>TT</sup>;

y adicionalmente, dos grupos -R<sup>S3C</sup> adyacentes, si están presentes, pueden formar juntos: -O-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-;

25 cada -R<sup>SN</sup> es independientemente:

- 25  
30
- R<sup>TT</sup>,
  - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
  - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
  - C(=O)R<sup>TT</sup>,
  - C(=O)OR<sup>TT</sup>,
  - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>, o
  - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>;

35 en el que:

- 35  
40
- cada -L<sup>T</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
  - cada -R<sup>TT</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado; en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>TTT</sup>, en el que -R<sup>TTT</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
  - cada -R<sup>TN</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
  - cada -R<sup>TM</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

- 45
- opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre: -R<sup>TMM</sup>, -C(=O)R<sup>TMM</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TMM</sup>, -F, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TMM</sup>, -NR<sup>TMM</sup><sub>2</sub>, -OH y -OR<sup>TMM</sup>; y
  - opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre: -R<sup>TMM</sup>, -C(=O)R<sup>TMM</sup>, -C(=O)OR<sup>TMM</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TMM</sup>;

50 en el que cada -R<sup>TMM</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado; y en el que:

- 55
- R<sup>B</sup> es independientemente -R<sup>B1</sup>, -R<sup>B2</sup>, o -L<sup>B</sup>-R<sup>B2</sup>;
  - R<sup>B1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>BB</sup>, en el que -R<sup>BB</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
  - R<sup>B2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado; y
  - L<sup>B</sup>- es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en el que:

- 60
- NR<sup>CRD</sup> es independientemente -NR<sup>C1RD1</sup>, -NR<sup>C2RD2</sup>, -NR<sup>C3RD3</sup>, -NR<sup>C4RD4</sup> o -NR<sup>C5RD5</sup>;

en el que:

- 65
- NR<sup>C1RD1</sup> es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo, en el que exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos

en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>; y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, monocíclico está:

5                   opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

10                   - NR<sup>C2</sup>R<sup>D2</sup> es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el  
anillo, en el que exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o  
exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente  
2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos  
átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en  
15                   forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno  
de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en el que dicho S está  
opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;  
y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado está:

20                   opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

25                   - NR<sup>C3</sup>R<sup>D3</sup> es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo,  
en el que exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente  
2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos  
átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el  
anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o  
30                   S(=O)<sub>2</sub>, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es  
N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en el que dicho S está opcionalmente en  
forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;  
y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes está:

30                   opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

35                   - NR<sup>C4</sup>R<sup>D4</sup> es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo, en el que  
exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de  
dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos  
en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son  
heteroátomos en el anillo, y son N y S, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en  
40                   el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en el que  
dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;  
y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, espiro está:

45                   opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

en el que:

cada -R<sup>NC</sup> es independientemente:

50                   - R<sup>QQ</sup>,  
- F, -Cl, -Br, -I,  
- OH, -OR<sup>QQ</sup>,  
- L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
55                   - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QQ2</sup>, -R<sup>QM</sup>,  
- L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>,  
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>QQ</sup>, -OC(=O)R<sup>QQ</sup>,  
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -C(=O)NR<sup>QQ2</sup>, -C(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NHC(=O)R<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QNC</sup>(=O)R<sup>QQ</sup>,  
60                   - NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -NHC(=O)NR<sup>QQ2</sup>, -NHC(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NR<sup>QNC</sup>(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>QNC</sup>(=O)NHR<sup>QQ</sup>,  
- NR<sup>QNC</sup>(=O)NR<sup>QQ2</sup>, -NR<sup>QNC</sup>(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NHC(=O)OR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QNC</sup>(=O)OR<sup>QQ</sup>,  
- OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -OC(=O)NR<sup>QQ2</sup>, -OC(=O)R<sup>QM</sup>,  
65                   - C(=O)R<sup>QQ</sup>,  
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>QQ</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>QQ2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QM</sup>,

- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QNS</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>QQ</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QQ</sup>,  
 - CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>QQ</sup> o =O;

5 cada -R<sup>NN</sup> es independientemente:

10 - R<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>,  
 - C(=O)R<sup>QQ</sup>,  
 - C(=O)OR<sup>QQ</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -C(=O)NR<sup>QQ2</sup>, -C(=O)R<sup>QM</sup>, o  
 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QQ</sup>;

15 en el que:

20 cada -L<sup>Q</sup> es alquileo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -R<sup>QQ</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado,  
 cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado; en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está  
 opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>QQ</sup>, y dichos fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con  
 -R<sup>QQ</sup>, en el que cada -R<sup>QQ</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -R<sup>QN</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -R<sup>QM</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, o  
 diazepano, y está:

25 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre: -R<sup>QMM</sup>, -C(=O)R<sup>QMM</sup>,  
 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QMM</sup>, -F, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>QMM</sup>, -NR<sup>QMM2</sup>, -OH y -OR<sup>QMM</sup>; y  
 opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre:  
 -R<sup>QMM</sup>, -C(=O)R<sup>QMM</sup>, -C(=O)OR<sup>QMM</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QMM</sup>;

30 en el que cada -R<sup>QMM</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>  
 saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado;

y en el que:

35 - NR<sup>C5RD5</sup> es independientemente: 1H-pirrol-1-ilo; 2H-isoindol-2-ilo; 1H-indol-1-ilo; 1H-pirazol-1-ilo;  
 1H-benzimidazol-1-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 2H-indazol-2-ilo; 1 H-indazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo;  
 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-benzotriazol-1-ilo; o 1H-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente  
 sustituido con uno o más grupos -R<sup>H</sup>;  
 40 en el que cada -R<sup>H</sup> es independientemente:

45 - R<sup>HH</sup>,  
 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH, -OR<sup>HH</sup>,  
 - L<sup>H</sup>-OH, -L<sup>H</sup>-OR<sup>HH</sup>,  
 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>HH</sup>, -NR<sup>HH2</sup>, -R<sup>HM</sup>,  
 - L<sup>H</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>H</sup>-NHR<sup>HH</sup>, -L<sup>H</sup>-NR<sup>HH2</sup>, -L<sup>H</sup>-R<sup>HM</sup>,  
 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>HH</sup>, -OC(=O)R<sup>HH</sup>,  
 50 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>HH</sup>, -C(=O)NR<sup>HH2</sup>, -C(=O)R<sup>HM</sup>,  
 - NHC(=O)R<sup>HH</sup>, -NR<sup>HNC</sup>(=O)R<sup>HH</sup>,  
 - NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>HH</sup>, -NHC(=O)NR<sup>HH2</sup>, -NHC(=O)R<sup>HM</sup>,  
 - NR<sup>HNC</sup>(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>HNC</sup>(=O)NHR<sup>HH</sup>, -NR<sup>HNC</sup>(=O)NR<sup>HH2</sup>, -NR<sup>HNC</sup>(=O)R<sup>HM</sup>,  
 - NHC(=O)OR<sup>HH</sup>, -NR<sup>HNC</sup>(=O)OR<sup>HH</sup>,  
 55 - OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>HH</sup>, -OC(=O)NR<sup>HH2</sup>, -OC(=O)R<sup>HM</sup>,  
 - C(=O)R<sup>HH</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>HH</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>HH2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HM</sup>,  
 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>HH</sup>, -NR<sup>HNS</sup>(=O)<sub>2</sub>R<sup>HH</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HH</sup>,  
 60 - CN, -NO<sub>2</sub> o -SR<sup>HH</sup>;

en el que:

65 cada -L<sup>H</sup> es alquileo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -R<sup>HH</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado,  
 cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado; en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado

está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>HHH</sup>, en el que -R<sup>HHH</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

cada -R<sup>HN</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

cada -R<sup>HM</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, o diazepano, y está:

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre: -R<sup>HMM</sup>, -C(=O)R<sup>HMM</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HMM</sup>-F -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>HMM</sup>, -NR<sup>HMM</sup><sub>2</sub>-OH y -OR<sup>HMM</sup>; y

opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre: -R<sup>HMM</sup>, -C(=O)R<sup>HMM</sup>, -C(=O)OR<sup>HMM</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HMM</sup>; en el que cada -R<sup>HMM</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo, fenilo o bencilo saturado; y en el que:

- R<sup>5</sup> es independientemente -R<sup>5A</sup>, -R<sup>5B</sup>, -R<sup>5C</sup>, -R<sup>5D</sup> o -R<sup>5E</sup>;

- R<sup>5A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

- R<sup>5B</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;

- R<sup>5C</sup> es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

- R<sup>5D</sup> es -CF<sub>3</sub>; y

- R<sup>5E</sup> es independientemente -C=CH o alquino C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en el que:

- R<sup>4</sup> es -H;

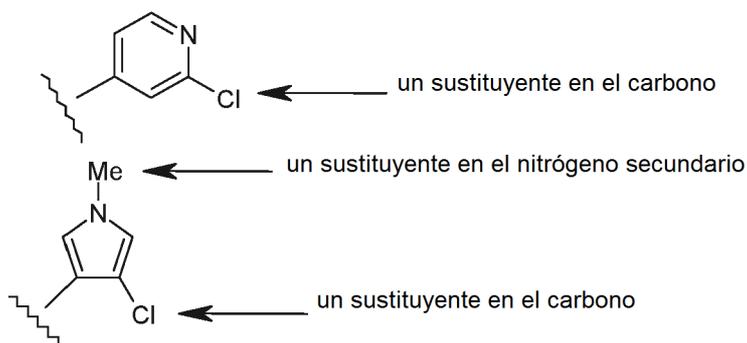
- R<sup>6</sup> es independientemente -H o -F; y

- R<sup>7</sup> es independientemente -H o -F; y

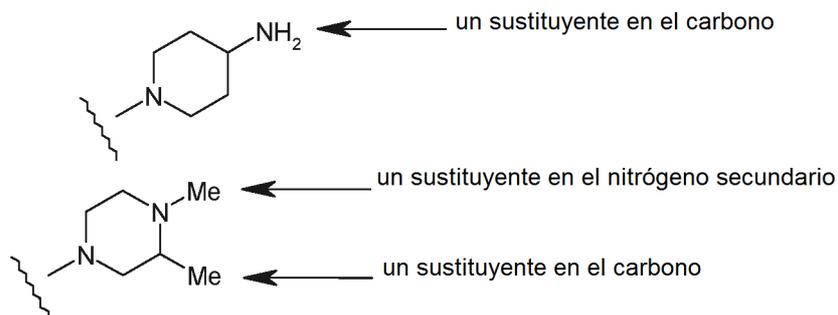
- R<sup>8</sup> es independientemente -H o -F.

Para evitar dudas, no se pretende que dos o más de -R<sup>3N</sup>, -L<sup>3P</sup>, W, X, Y, Z, -R<sup>4</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup> formen juntos un anillo condensado al anillo o anillos a los que están unidos. Por ejemplo, no se pretende que -R<sup>4</sup> y -R<sup>5</sup> formen juntos un anillo condensado al anillo al que están unidos. De forma análoga, no se pretende que -R<sup>4</sup> y Z formen juntos un anillo condensado a los anillos a los que están unidos. De forma análoga, no se pretende que -R<sup>4</sup> y W formen juntos un anillo condensado a los anillos a los que están unidos.

Para evitar dudas, la frase "sustituyente en carbono" pretende referirse a un sustituyente que se une a un átomo del anillo de carbono. De forma análoga, la frase "sustituyente en el nitrógeno secundario" pretende referirse a un sustituyente que se une a un átomo del anillo de nitrógeno que, en ausencia del sustituyente, sería un átomo del anillo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-). Consecuentemente, un grupo piridilo puede tener solamente "sustituyentes en el carbono", mientras que 1H-pirrol puede tener tanto "sustituyentes en el carbono" como un "sustituyente en el nitrógeno secundario", como se ilustra a continuación.



De forma análoga, un grupo piperidino puede tener solamente "sustituyentes en el carbono", mientras que piperizino puede tener tanto "sustituyentes en el carbono" como un "sustituyente en el nitrógeno secundario", como se ilustra a continuación.



Los grupos W, X, Y y Z

- 5 (2) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:  
 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo"); o  
 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-3-ilo"); o  
 10 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es N ("pirimidin-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirimidin-5-ilo").

(3) Un compuesto de acuerdo con cualquier (1), en el que:

- 15 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-3-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirimidin-5-ilo").

(4) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 20 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo").

(5) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 25 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-3-ilo").

(6) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 30 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirimidin-5-ilo").

El grupo -R<sup>W</sup>

(7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que -R<sup>W</sup>, si está presente, es -H.

- 35 (8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que -R<sup>W</sup>, si está presente, es -R<sup>WW</sup>.

El grupo -R<sup>X</sup>

(9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que -R<sup>X</sup>, si está presente, es -H.

- 40 (10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que -R<sup>X</sup>, si está presente, es -R<sup>XX</sup>.

El grupo -R<sup>Y</sup>

- 45 (11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que -R<sup>Y</sup>, si está presente, es -H.

(12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que -R<sup>Y</sup>, si está presente, es -R<sup>YY</sup>.

El grupo -R<sup>Z</sup>

- 50 (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que -R<sup>Z</sup>, si está presente, es -H.

(14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que -R<sup>Z</sup>, si está presente, es -R<sup>ZZ</sup>.

El grupo -R<sup>WW</sup>

(15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en el que -R<sup>WW</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup> o -CF<sub>3</sub>.

5 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en el que -R<sup>WW</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup> o -R<sup>1</sup>.

10 (17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en el que -R<sup>WW</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>.

(18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en el que -R<sup>WW</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>1</sup>.

15 El grupo -R<sup>XX</sup>

(19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18), en el que -R<sup>XX</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup> o -CF<sub>3</sub>.

20 (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18), en el que -R<sup>XX</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup> o -R<sup>1</sup>.

(21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18), en el que -R<sup>XX</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>.

25 (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18), en el que -R<sup>XX</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>1</sup>.

30 El grupo -R<sup>YY</sup>

(23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (22), en el que -R<sup>YY</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, o -CF<sub>3</sub>.

35 (24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (22), en el que -R<sup>YY</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup> o -R<sup>1</sup>.

(25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (22), en el que -R<sup>YY</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>.

40 (26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (22), en el que -R<sup>YY</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>1</sup>.

El grupo -R<sup>ZZ</sup>

45 (27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en el que -R<sup>ZZ</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, o -CF<sub>3</sub>.

(28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en el que -R<sup>ZZ</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup> o -R<sup>1</sup>.

50 (29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en el que -R<sup>ZZ</sup>, si está presente, es independientemente -X<sup>1</sup>.

(30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en el que -R<sup>ZZ</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>1</sup>.

55

El grupo -X<sup>1</sup>

60 (31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada -X<sup>1</sup>, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

(32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada -X<sup>1</sup>, si está presente, es independientemente -F o -Cl.

65 (33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada -X<sup>1</sup>, si está presente, es -F.

(34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada  $-X^1$ , si está presente, es  $-Cl$ .

(35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada  $-X^1$ , si está presente, es  $-Br$ .

5 (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (30), en el que cada  $-X^1$ , si está presente, es  $-I$ .

El grupo  $-R^1$

10 (37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (36), en el que cada  $-R^1$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

(38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (36), en el que cada  $-R^1$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

15 (39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (36), en el que cada  $-R^1$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

(40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (36), en el que cada  $-R^1$ , si está presente, es  $-Me$ .

20 El grupo  $-L^{3P}$

(41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (40), en el que  $-L^{3P}$  es un enlace covalente sencillo.

25 (42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (40), en el que  $-L^{3P}$  es  $-L^{3PL}$ .

El grupo  $-L^{3PL}$

30 (43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{3PR1}$ ,  $-C(=O)$ ,  $-L^{3PR2}-C(=O)$ ,  $-O-L^{3PR4}$  o  $-S(=O)_2$ .

(44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{3PR1}$ ,  $-C(=O)$ ,  $-O-L^{3PR4}$  o  $-S(=O)_2$ .

35 (45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-L^{3PR1}$ .

(46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-C(=O)$ .

(47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-L^{3PR2}-C(=O)$ .

40 (48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-S(=O)_2$ .

(49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-L^{3PR3}-S(=O)_2$ .

45 (50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en el que  $-L^{3PL}$ , si está presente, es  $-O-L^{3PR4}$ .

El grupo  $-L^{3PR1}$

50 (51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2$ ,  $-CH(Me)$ ,  $-C(Me)_2$ ,  $-CH_2CH_2$ ,  $-CH(Me)CH_2$ ,  $-CH_2CH(Me)$ ,  $-C(Me)_2CH_2$ ,  $-CH_2C(Me)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2$ .

55 (52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2$ ,  $-CH(Me)$ ,  $-C(Me)_2$ ,  $-CH(Et)$  o  $-CH_2CH_2$ .

(53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2$ ,  $-CH(Me)$  o  $-C(Me)_2$ .

60 (54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2$ ,  $-CH_2CH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2$ , o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2$ .

(55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2$ , o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2$ .

65 (56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2$  o  $-CH_2CH_2$ .

(57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1-}$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH(Me)-$ .

5 (59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1-}$ , si está presente, es independientemente  $-C(Me)_2-$ .

10 (60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que cada  $-L^{3PR1-}$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

#### El grupo $-L^{3PR2-}$

15 (61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

20 (62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

25 (64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

30 (66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

35 (68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH(Me)-$ .

(69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es independientemente  $-C(Me)_2-$ .

40 (70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en el que cada  $-L^{3PR2-}$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

#### El grupo $-L^{3PR3-}$

45 (71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

50 (72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

55 (74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

60 (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

65 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3-}$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (70), en el que cada  $-L^{3PR3}$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

El grupo  $-L^{3PR4}$

5 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

10 (80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

15 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

20 (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

25 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (78), en el que cada  $-L^{3PR4}$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

30 El grupo  $-R^{3N}$

(87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es independientemente  $-NHR^A$ ,  $-NR^AR^B$ , o  $-NR^CR^D$ .

35 (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es independientemente  $-NR^AR^B$  o  $-NR^CR^D$ .

(89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es  $-NH_2$ .

40 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es  $-NHR^A$ .

(91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es  $-NR^AR^B$ .

(92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en el que  $-R^{3N}$  es  $-NR^CR^D$ .

45 El grupo  $-R^A$

(93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es independientemente:  $-R^{A1}$ ,  $-R^{A2}$ ,  $-R^{A3}$ ,  $-L^A-R^{A2}$  o  $-L^A-R^{A3}$ .

50 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es independientemente:  $-R^{A1}$ ,  $-R^{A3}$  o  $-L^A-R^{A3}$ .

55 (95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-R^{A1}$ .

(96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-R^{A2}$ .

(97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-R^{A3}$ .

60 (98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-R^{A4}$ .

(99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-R^{A5}$ .

(100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-L^A-R^{A2}$ .

65 (101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-L^A-R^{A3}$ .

(102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-L^A-R^{A4}$ .

(103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (92), en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es  $-L^A-R^{A5}$ .

5 El grupo  $-R^{A1}$

(104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ .

10 (105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-OH$ ,  $-OR^{TT}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{TT}$  y  $-NR^{TT2}$ .

15 (106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (xx), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-OH$  y  $-OR^{TT}$ .

20 (107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ .

25 (108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-OH$ ,  $-OR^{TT}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{TT}$  y  $-NR^{TT2}$ .

(109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ .

30 (110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-OH$ ,  $-OR^{TT}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{TT}$  y  $-NR^{TT2}$ .

35 (111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ .

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

40 (113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

(114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

45 (115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

50 (116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en el que cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es  $-Me$ .

El grupo  $-R^{A2}$

55 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada  $-R^{A2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ .

(118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada  $-R^{A2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ .

60 (119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada  $-R^{A2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ .

El grupo  $-R^{A3}$

65 (120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es

independientemente oxetaniilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiraniilo, dioxaniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo, morfoliniilo, azepaniilo o diazepaniilo,  
y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

5 (121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es independientemente tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiraniilo, dioxaniilo, pirrolidiniilo, piperidiniilo, piperaziniilo, morfoliniilo,

10 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

(122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es independientemente tetrahidropiraniilo o piperidiniilo,

15 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

(123) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es tetrahidropiraniilo, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ .

20 (124) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es piperidiniilo,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{SN}$ .

25 (125) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es pirrolidiniilo,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{SN}$ .

30 (126) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es azetidiniilo,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{SN}$ .

#### 35 El grupo $-R^{A4}$

(127) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (126), en el que cada  $-R^{A4}$ , si está presente, es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ .

40 (128) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (126), en el que cada  $-R^{A4}$ , si está presente, es naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ .

#### El grupo $-R^{A5}$

45 (129) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en el que cada  $-R^{A5}$ , si está presente, es independientemente furaniilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridaziniilo, pirimidiniilo, piraziniilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzofuraniilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinoliniilo, isoquinoliniilo, cinnoliniilo, quinoxaliniilo, quinazoliniilo o ftalaziniilo,

50 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

(130) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en el que cada  $-R^{A5}$ , si está presente, es independientemente furaniilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridaziniilo, pirimidiniilo o piraziniilo,

55 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ,  
y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

60 (131) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en el que cada  $-R^{A5}$ , si está presente, es independientemente furaniilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o isotiazolilo, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ,

y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ .

65 (132) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en el que cada  $-R^{A5}$ , si está presente, es imidazolilo,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ,

y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{SN}$ .

(133) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en el que cada  $-R^{A5}$ , si está presente, es independientemente piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo,  
 5 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ .

#### El grupo $-L^A$

(134) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(135) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(136) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

(137) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-C_4H_7-$ .

(138) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(139) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(140) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(141) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (133), en el que cada  $-L^A$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

#### El grupo $-R^{S1}$

(142) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada  $-R^{S1}$ , si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH,  $-OR^{TT}$ ,  
 - OCF<sub>3</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>,  $-NHR^{TT}$ ,  $-NR^{TT}_2$ ,  $-R^{TM}$ ,  
 - C(=O)OH,  $-C(=O)OR^{TT}$ ,  $-OC(=O)R^{TT}$ ,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>,  $-C(=O)NHR^{TT}$ ,  $-C(=O)NR^{TT}_2$ ,  $-C(=O)R^{TM}$ ,  
 - C(=O)R<sup>TT</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  $-S(=O)_2NHR^{TT}$ ,  $-S(=O)_2NR^{TT}_2$ ,  $-S(=O)_2R^{TM}$ ,  
 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,  $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$ ,  
 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,  
 - CN, -NO<sub>2</sub>,  $-SR^{TT}$  o =O.

(143) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada  $-R^{S1}$ , si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH,  $-OR^{TT}$ ,  
 - OCF<sub>3</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>,  $-NHR^{TT}$ ,  $-NR^{TT}_2$ ,  $-R^{TM}$ ,  
 - C(=O)OH,  $-C(=O)OR^{TT}$ ,  $-OC(=O)R^{TT}$ ,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>,  $-C(=O)NHR^{TT}$ ,  $-C(=O)NR^{TT}_2$ ,  $-C(=O)R^{TM}$ ,  
 - NHC(=O)R<sup>TT</sup>,  $-NR^{TN}C(=O)R^{TT}$ ,  
 - C(=O)R<sup>TT</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  $-S(=O)_2NHR^{TT}$ ,  $-S(=O)_2NR^{TT}_2$ ,  $-S(=O)_2R^{TM}$ ,  
 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,  $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$ , o  
 - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>.

(144) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada  $-R^{S1}$ , si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>, o
- C(=O)R<sup>TT</sup>.

(145) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada -R<sup>S1</sup>, si está presente, es independientemente:

- F,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub> o -R<sup>TM</sup>.

(146) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada -R<sup>S1</sup>, si está presente, es independientemente:

- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub> o -R<sup>TM</sup>.

(147) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (141), en el que cada -R<sup>S1</sup>, si está presente, es independientemente -OH o -OR<sup>TT</sup>.

El grupo -R<sup>S2C</sup>

(148) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada -R<sup>S2C</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,
- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>TT</sup> o =O.

(149) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada -R<sup>S2C</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,
- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, o

=O.

(150) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada  $-R^{S2C}$ , si está presente, es independientemente:

- 5  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,  
 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,  
 - OCF<sub>3</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,  
 10 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>, o  
 =O.

(151) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada  $-R^{S2C}$ , si está presente, es independientemente:

- 15  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - F,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,  
 20 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,  
 - OCF<sub>3</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,  
 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>, o  
 25 =O.

(152) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada  $-R^{S2C}$ , si está presente, es independientemente:

- 30  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - F,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,  
 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,  
 35 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>, o  
 =O.

(153) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada  $-R^{S2C}$ , si está presente, es independientemente:

- 40  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,  
 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,  
 45 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,  
 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>, o  
 =O.

(154) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (148), en el que cada  $-R^{S2C}$ , si está presente, es independientemente:

- 50  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,  
 55 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup> o  
 =O.

#### El grupo $-R^{S3C}$

60 (155) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (154), en el que cada  $-R^{S3C}$ , si está presente, es independientemente:

- 65  
 -  $R^{TT}$ ,  
 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH, -OR<sup>TT</sup>,

- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- 5 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,
- 10 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- CN, -NO<sub>2</sub> o -SR<sup>TT</sup>.

15 (156) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (154), en el que cada -R<sup>S3C</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- 20 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- 25 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TM</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>, o
- C(=O)R<sup>TT</sup>.

30 (157) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (154), en el que cada -R<sup>S3C</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- 35 - L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub> o -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>.

40 (158) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (154), en el que cada -R<sup>S3C</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- 45 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub> o -R<sup>TM</sup>.

#### El grupo -R<sup>SN</sup>

50 (159) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada -R<sup>SN</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- 55 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)OR<sup>TT</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub> o -C(=O)R<sup>TM</sup>.

60 (160) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada -R<sup>SN</sup>, si está presente, es independientemente:

- R<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- 65 - L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>, o
- C(=O)OR<sup>TT</sup>.

(161) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente:

- 5  
 -  $R^{TT}$ ,  
 -  $L^T-OH$ ,  $-L^T-OR^{TT}$ ,  
 -  $L^T-NH_2$ ,  $-L^T-NHR^{TT}$ ,  $-L^T-NR^{TT}_2$ ,  $-L^T-R^{TM}$ , o  
 -  $C(=O)R^{TT}$ .

10 (162) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente:

- 15  
 -  $R^{TT}$ ,  
 -  $L^T-OH$ ,  $-L^T-OR^{TT}$ ,  
 -  $L^T-NH_2$ ,  $-L^T-NHR^{TT}$ ,  $-L^T-NR^{TT}_2$ , o  
 -  $C(=O)R^{TT}$ .

(163) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente:

- 20  
 -  $R^{TT}$ ,  
 -  $C(=O)R^{TT}$ , o  
 -  $C(=O)OR^{TT}$ .

25 (164) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{TT}$  o  $-C(=O)R^{TT}$ .

(165) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (158), en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{TT}$ .

30 El grupo  $-L^T-$

(166) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

35 (167) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

40 (168) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

(169) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

45 (170) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

50 (171) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(172) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(173) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (165), en el que cada  $-L^T-$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

55 El grupo  $-R^{TT}$

(174) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

60 (175) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, fenilo, o bencilo.

65 (176) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, fenilo, o bencilo.

(177) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo saturado; en el que dicho alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-OH$  o  $-OR^{TTT}$ , en el que  $-R^{TTT}$  es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

5 (178) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo saturado.

10 (179) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado; en el que dicho alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-OH$  o  $-OR^{TTT}$ , en el que  $-R^{TTT}$  es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

15 (180) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

(181) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con  $-OH$  o  $-OR^{TTT}$ , en el que  $-R^{TTT}$  es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

20 (182) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

25 (183) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

(184) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-tBu$ .

30 (185) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es  $-Me$ .

(186) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (173), en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es  $-tBu$ .

### 35 El grupo $-R^{TTT}$

(187) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (186), en el que cada  $-R^{TTT}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

40 (188) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (186), en el que cada  $-R^{TTT}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

(189) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (186), en el que cada  $-R^{TTT}$ , si está presente, es  $-Me$ .

### 45 El grupo $-R^{TN}$

(190) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (189), en el que cada  $-R^{TN}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

50 (191) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (189), en el que cada  $-R^{TN}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

(192) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (189), en el que cada  $-R^{TN}$ , si está presente, es  $-Me$ .

### 55 El grupo $-R^{TM}$

(193) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada  $-R^{TM}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

60 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre:  $-R^{TMM}$ ,  $-C(=O)R^{TMM}$ ,  $-S(=O)_2R^{TMM}$ ,  $-F$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{TMM}$ ,  $-NRT^{MM}_2$ ,  $-OH$  y  $-OR^{TMM}$ ; y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre:  $-R^{TMM}$ ,  $-C(=O)R^{TMM}$ ,  $-C(=O)OR^{TMM}$  y  $-S(=O)_2R^{TMM}$ ;

65 en el que cada  $-R^{TMM}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

El grupo -R<sup>TMM</sup>

- 5 (194) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, fenilo o bencilo.
- (195) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, fenilo o bencilo.
- 10 (196) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado.
- (197) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado.
- 15 (198) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.
- (199) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.
- 20 (200) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente -Me o -Et.
- (201) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es -Me.
- 25 (202) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado.
- (203) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 30 (204) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (193), en el que cada -R<sup>TMM</sup>, si está presente, es ciclopropilo.
- 35

El grupo -R<sup>B</sup>

- (205) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en el que -R<sup>B</sup>, si está presente, es -R<sup>B1</sup>.
- 40 (206) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en el que -R<sup>B</sup>, si está presente, es -R<sup>B2</sup>.
- (207) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en el que -R<sup>B</sup>, si está presente, es -L<sup>B</sup>-R<sup>B2</sup>.

El grupo -R<sup>B1</sup>

- 45 (208) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es alquilo C<sub>1-6</sub> saturado, lineal o ramificado.
- 50 (209) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>BB</sup>, en el que -R<sup>BB</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.
- (210) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.
- 55 (211) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.
- (212) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es independientemente: -Me; o -Et que está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>BB</sup>, en el que -R<sup>BB</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.
- 60 (213) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que -R<sup>B1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe.
- 65

(214) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que  $-R^{B1}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

5 (215) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que  $-R^{B1}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(216) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (207), en el que  $-R^{B1}$ , si está presente, es -Me.

10 El grupo  $-R^{BB}$

(217) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (216), en el que  $-R^{BB}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

15 (218) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (216), en el que  $-R^{BB}$ , si está presente, es -Me.

El grupo  $-R^{B2}$

20 (219) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que  $-R^{B2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(220) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que  $-R^{B2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

25 (221) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que  $-R^{B2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo.

(222) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que  $-R^{B2}$ , si está presente, es ciclopropilo.

30 El grupo  $-L^B$

(223) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

35 (224) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

(225) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$  o  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ .

40 (226) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

45 (227) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

(228) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

50 (229) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es  $-\text{CH}_2-$ .

(230) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (222), en el que cada  $-L^B$ , si está presente, es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

55 El grupo  $-\text{NR}^{\text{CRD}}$

(231) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que  $-\text{NR}^{\text{CRD}}$ , si está presente, es  $-\text{NR}^{\text{C1R}^{\text{D1}}}$ .

60 (232) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que  $-\text{NR}^{\text{CRD}}$ , si está presente, es  $-\text{NR}^{\text{C2R}^{\text{D2}}}$ .

(233) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que  $-\text{NR}^{\text{CRD}}$ , si está presente, es  $-\text{NR}^{\text{C3R}^{\text{D3}}}$ .

65

(234) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que  $-NR^{C^D}R^D$ , si está presente, es  $-NR^{C^4}R^{D4}$ .

(235) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que  $-NR^{C^D}R^D$ , si está presente, es  $-NR^{C^5}R^{D5}$ .

El grupo  $-NR^{C^1}R^{D1}$

(236) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo.

(237) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

(238) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene 5 átomos en el anillo.

(239) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene 6 átomos en el anillo.

(240) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, monocíclico que tiene 7 átomos en el anillo.

(241) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que, en  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

(242) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que, en  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N.

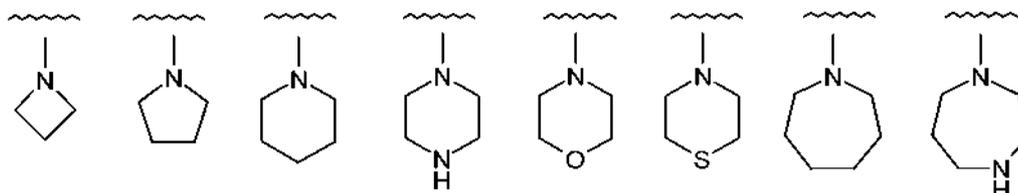
(243) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que, en  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

(244) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que, en  $-NR^{C^1}R^{D1}$ ,  $NR^{C^1}R^M$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

(245) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que, en  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

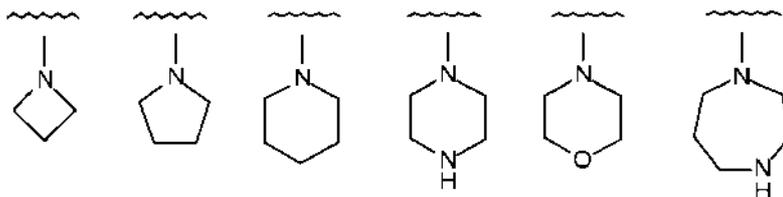
(246) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que,  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, en el que S, si está presente, está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ , y está:

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



(247) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (235), en el que,  $-NR^{C^1}R^{D1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

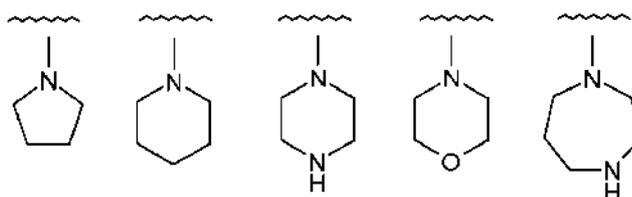
opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



(248) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

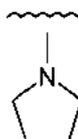
5

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



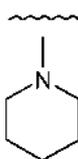
10

(249) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ :



15

(250) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ :

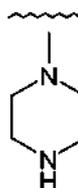


20

(251) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

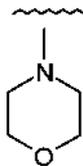
25

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{NN}$ :



30

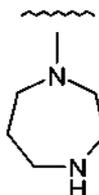
(252) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ :



(253) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (235), en el que,  $-NR^{C1}R^{D1}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

5

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{NN}$ :



10

#### El grupo $-NR^{C2}R^{D2}$

(254) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo, en el que exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ ; y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, condensado está:

20

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ .

25

(255) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo.

(256) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene 8 átomos en el anillo.

30

(257) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene 9 átomos en el anillo.

35

(258) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene 10 átomos en el anillo.

(259) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en el que, en  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

40

(260) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en el que, en  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N.

(261) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en el que, en  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

45

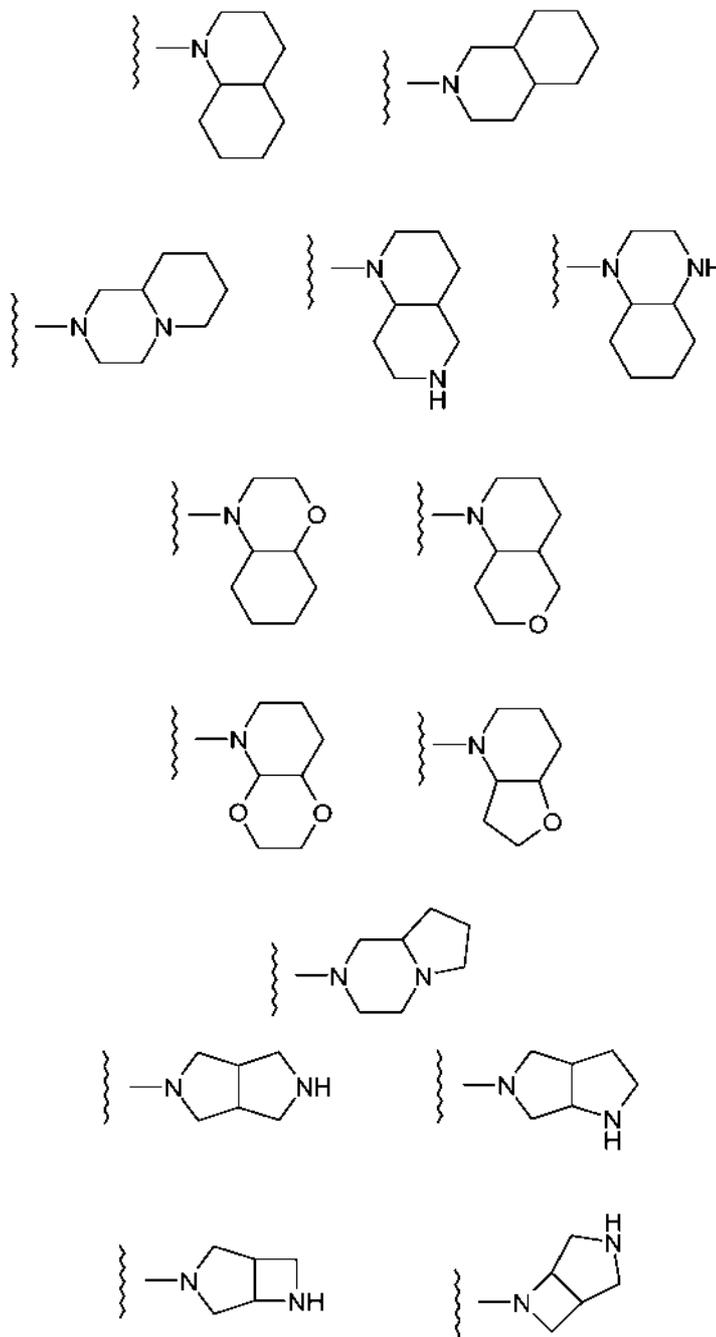
(262) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en el que, en  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

50

(263) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en el que, en  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

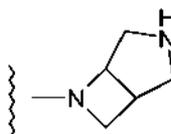
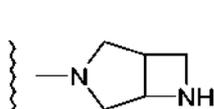
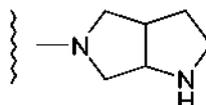
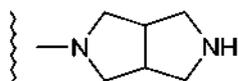
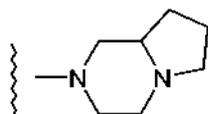
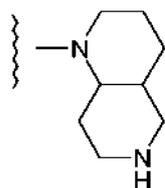
(264) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que,  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

5 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



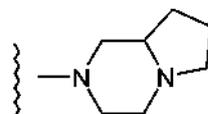
10 (265) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que,  $-NR^{C2}R^{D2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

15 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



(266) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que,  $-NR^{C^2}R^{D^2}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ :

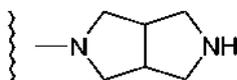
5



(267) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que,  $-NR^{C^2}R^{D^2}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

10

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo  $-R^{NN}$ .



15

El grupo  $-NR^{C^3}R^{D^3}$

(268) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo, en el que exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O; y en el que dicho grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes está:

20

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ .

25

(269) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene 7 átomos en el anillo.

30

(270) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene 8 átomos en el anillo.

(271) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene 9 átomos en el anillo.

5 (272) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene 11 átomos en el anillo.

(273) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

10 (274) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N.

15 (275) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

(276) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

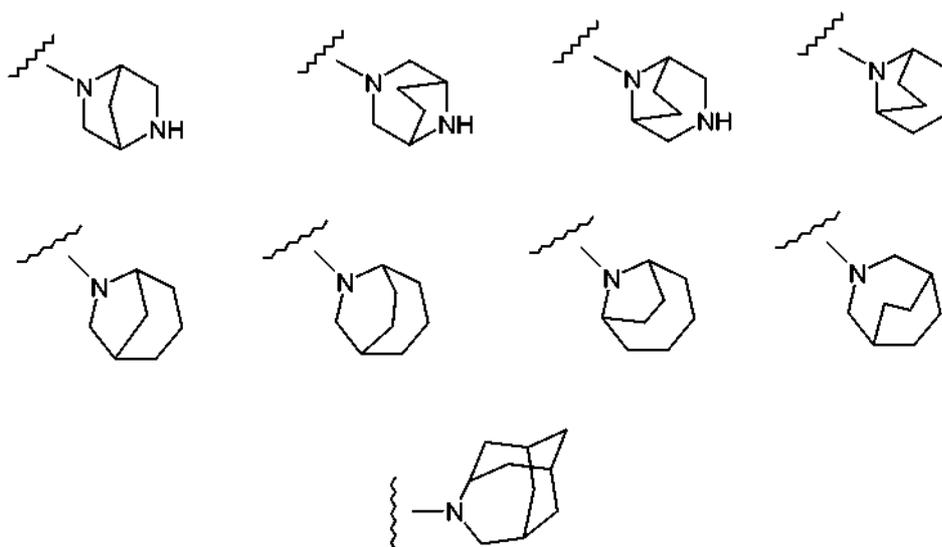
20 (277) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

25 (278) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

30 (279) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (272), en el que, en  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S.

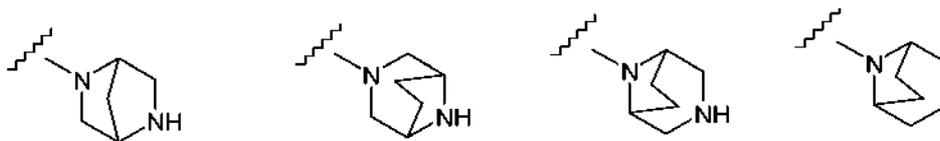
(280) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que,  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

35 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con grupos  $-R^{NN}$ :



40 (281) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que,  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

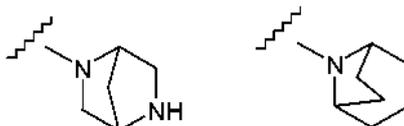
opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con grupos  $-R^{NN}$ :



(282) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que,  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

5

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con grupos  $-R^{NN}$ :

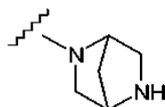


10

(283) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que,  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

15

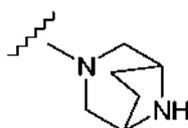
opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{NN}$ :



20

(284) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (267), en el que,  $-NR^{C^3}R^{D^3}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con grupos  $-R^{NN}$ :



25

#### El grupo $-NR^{C^4}R^{D^4}$

30

(285) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 7 átomos en el anillo.

(286) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 8 átomos en el anillo.

35

(287) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 9 átomos en el anillo.

(288) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 10 átomos en el anillo.

40

(289) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 11 átomos en el anillo.

45

(290) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene 12 átomos en el anillo.

(291) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

(292) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N.

5 (293) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

10 (294) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

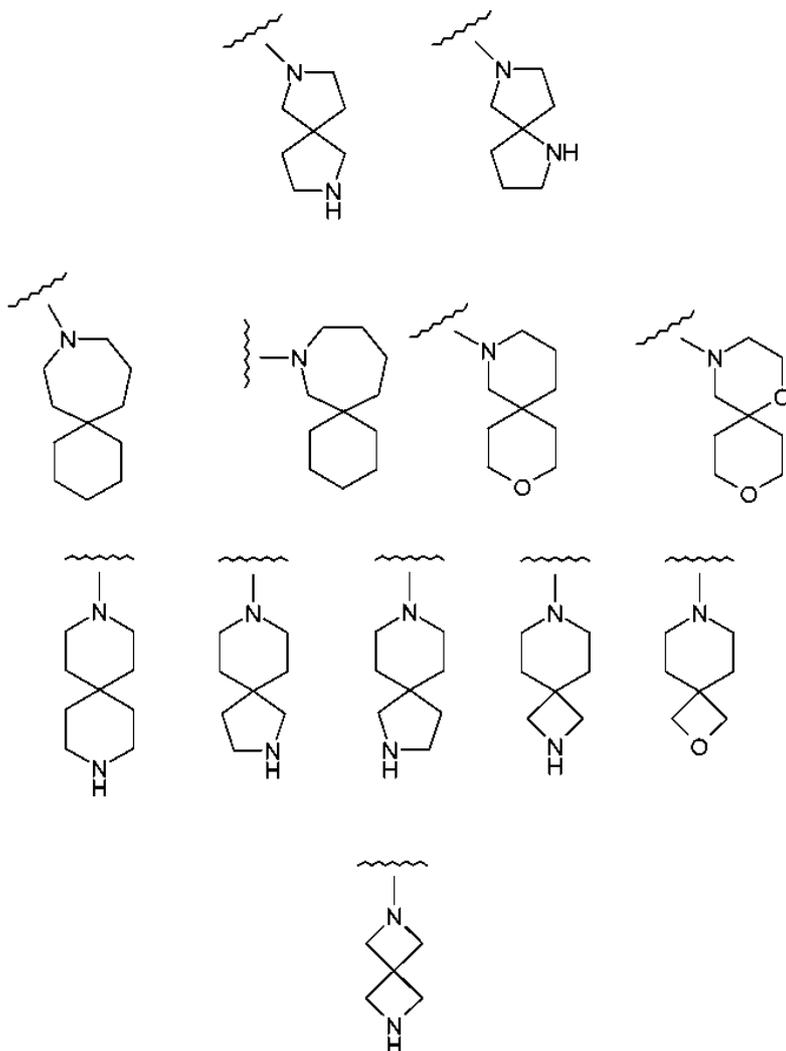
(295) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

15 (296) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en el que dicho S está opcionalmente en forma de  $S(=O)$  o  $S(=O)_2$ .

20 (297) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (290), en el que, en  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S.

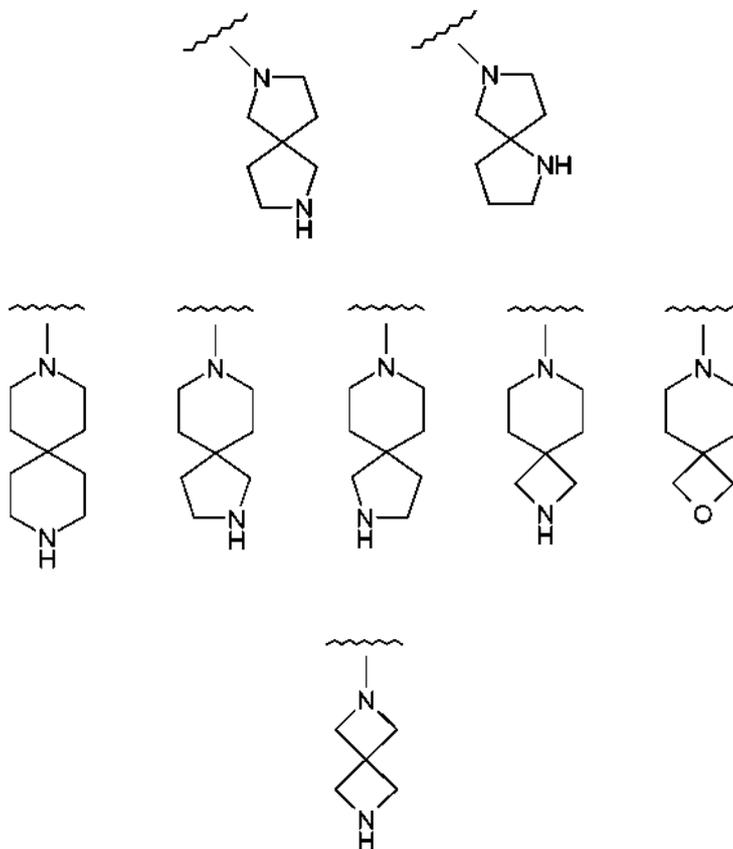
(298) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que,  $-NR^{C4}R^{D4}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

25 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



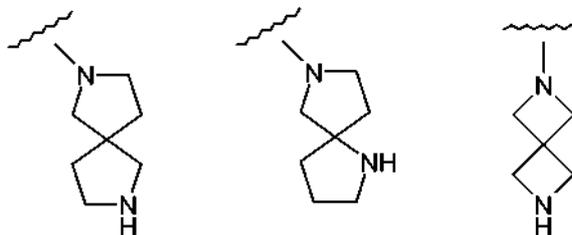
(299) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que,  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

5 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



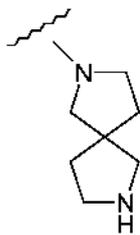
10 (300) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que,  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

15 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{NN}$ :



20 (301) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (284), en el que,  $-NR^{C^4}R^{D^4}$ , si está presente, es el grupo siguiente, y está:

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{NN}$ :



El grupo -R<sup>NC</sup>

5 (302) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (301), en el que cada -R<sup>NC</sup>, si está presente, es independientemente:

- 10 - R<sup>QQ</sup>,  
 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - OH, -OR<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QQ2</sup>, -R<sup>QM</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>, o

15 =O.

(303) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (301), en el que cada -R<sup>NC</sup>, si está presente, es independientemente:

- 20 - R<sup>QQ</sup>,  
 - OH, -OR<sup>QQ</sup>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QQ2</sup>, -R<sup>QM</sup> o

25 =O.

(304) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (301), en el que cada -R<sup>NC</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>QQ</sup>.

El grupo -R<sup>NN</sup>

30 (305) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada -R<sup>NN</sup>, si está presente, es independientemente:

- 35 - R<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>,  
 - C(=O)R<sup>QQ</sup>,  
 - C(=O)OR<sup>QQ</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -C(=O)NR<sup>QQ2</sup> o -C(=O)R<sup>QM</sup>.

40 (306) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada -R<sup>NN</sup>, si está presente, es independientemente:

- 45 - R<sup>QQ</sup>  
 - L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>,  
 - C(=O)R<sup>QQ</sup>, o  
 - C(=O)OR<sup>QQ</sup>.

50 (307) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada -R<sup>NN</sup>, si está presente, es independientemente:

- 55 - R<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,  
 - L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ2</sup>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>, o  
 - C(=O)R<sup>QQ</sup>.

(308) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:

- 5  
 -  $R^{QQ}$ ,  
 -  $L^Q-OH$ ,  $-L^Q-OR^{QQ}$ ,  
 -  $L^Q-NH_2$ ,  $-L^Q-NHR^{QQ}$ ,  $-L^Q-NR^{QQ}_2$ , o  
 -  $C(=O)R^{QQ}$ .

(309) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:

- 10  
 -  $R^{QQ}$   
 -  $C(=O)R^{QQ}$ , o  
 -  $C(=O)OR^{QQ}$ .

(310) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{QQ}$  o  $-C(=O)R^{QQ}$ .

(311) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{QQ}$ .

(312) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:  $-R^{QQ}$ ,  $-L^Q-OH$  o  $-L^Q-OR^{QQ}$ .

(313) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:  $-L^Q-OH$  o  $-L^Q-OR^{QQ}$ .

(314) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (304), en el que cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:  $-L^Q-OH$ .

#### El grupo $-L^Q-$

(315) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(Me)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(316) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH(Et)-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(317) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$  o  $-C(Me)_2-$ .

(318) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(319) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .

(320) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(321) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es  $-CH_2-$ .

(322) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (314), en el que cada  $-L^Q-$ , si está presente, es  $-CH_2CH_2-$ .

#### El grupo $-R^{QQ}$

(323) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada  $-R^{QQ}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado; en el que dicho alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-OH$  o  $-OR^{QQ}$ , en el que  $-R^{QQ}$  es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

(324) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada  $-R^{QQ}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

(325) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, fenilo, o bencilo.

5 (326) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, fenilo, o bencilo.

10 (327) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado; en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>QQ</sup>, en el que -R<sup>QQ</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

15 (328) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado.

20 (329) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado; en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>QQ</sup>, en el que -R<sup>QQ</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(330) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado.

25 (331) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>QQ</sup>, en el que -R<sup>QQ</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

30 (332) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(333) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

35 (334) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente -Me o -tBu.

(335) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es -Me.

40 (336) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es -tBu.

(337) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado.

45 (338) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(339) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es ciclopropilo.

50 (340) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado.

(341) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopentil-metilo o ciclohexil-metilo.

55 (342) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (322), en el que cada -R<sup>QQ</sup>, si está presente, es ciclopropil-metilo.

#### 60 El grupo -R<sup>QQQ</sup>

(343) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (342), en el que cada -R<sup>QQQ</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

65 (344) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (342), en el que cada -R<sup>QQQ</sup>, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(345) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (342), en el que cada  $-R^{QQQ}$ , si está presente, es independientemente -Me.

El grupo  $-R^{QN}$

5 (346) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (345), en el que cada  $-R^{QN}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

10 (347) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (345), en el que cada  $-R^{QN}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(348) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (345), en el que cada  $-R^{QN}$ , si está presente, es independientemente -Me.

15 El grupo  $-R^{QM}$

(349) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (348), en el que cada  $-R^{QM}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

20 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre:  $-R^{QMM}$ ,  $-C(=O)R^{QMM}$ ,  $-S(=O)_2R^{QMM}$ , -F,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{QMM}$ ,  $-NR^{QMM}_2$ , -OH y  $-OR^{QMM}$ ; y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre:  $-R^{QMM}$ ,  $-C(=O)R^{QMM}$ ,  $-C(=O)OR^{QMM}$  y  $-S(=O)_2R^{QMM}$ ;

25 en el que cada  $-R^{QMM}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

El grupo  $-R^{QMM}$

30 (350) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, fenilo, o bencilo.

(351) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, fenilo, o bencilo.

35 (352) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo saturado.

40 (353) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

(354) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

45 (355) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

50 (356) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(357) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es -Me.

55 (358) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

(359) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

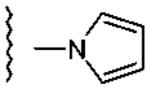
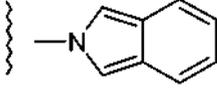
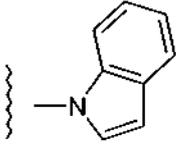
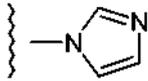
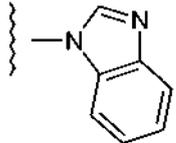
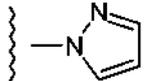
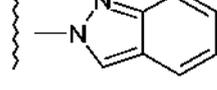
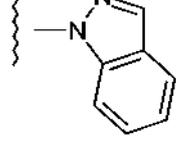
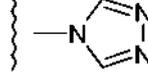
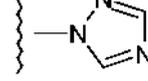
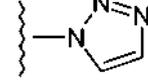
60 (360) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (349), en el que cada  $-R^{QMM}$ , si está presente, es ciclopropilo.

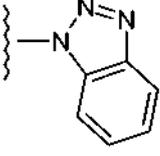
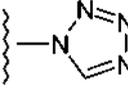
El grupo  $-NR^{C5RD5}$

65 (361) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es independientemente: 1 H-pirrol-1-ilo; 2H-isoindol-2-ilo; 1H-indol-1-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; 1 H-benzoimidazol-1-ilo;

ES 2 611 504 T3

1H-imidazol-1-ilo; 2H-indazol-2-ilo; 1H-indazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-benzotriazol-1-ilo; o 1H-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>H</sup>.

	1H-pirrol-1-ilo
	2H-isoindol-2-ilo
	1H-indol-1-ilo
	1H-imidazol-1-ilo
	1H-benzimidazol-1-ilo
	1H-pirazol-1-ilo
	2H-indazol-2-ilo
	1H-indazol-1-ilo
	4H-[1,2,4]triazol-4-ilo
	1H-[1,2,4]triazol-1-ilo
	1H-[1,2,3]triazol-1-ilo

	1H-benzotriazol-1-ilo
	1H-tetrazol-1-ilo

(362) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es independientemente: 1H-pirrol-1-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; o 1H-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(363) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es independientemente: 1H-pirrol-1-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; o 1H-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(364) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-pirrol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(365) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-pirazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(366) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(367) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(368) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-benzoimidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

(369) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (360), en el que  $-NR^{C5RD5}$ , si está presente, es 1H-indol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

#### El grupo $-R^H$

(370) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (369), en el que cada  $-R^H$ , si está presente, es independientemente:

- $R^{HH}$ ,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, - $OR^{HH}$ ,
- $L^H-OH$ , - $L^H-OR^{HH}$ ,
- $CF_3$ , - $OCF_3$ ,
- $NH_2$ , - $NHR^{HH}$ , - $NR^{HH}_2$ , - $R^{HM}$ ,
- $L^H-NH_2$ , - $L^H-NHR^{HH}$ , - $L^H-NR^{HH}_2$ , - $L^H-R^{HM}$ ,
- $C(=O)OH$ , - $C(=O)OR^{HH}$ , - $OC(=O)R^{HH}$ ,
- $C(=O)NH_2$ , - $C(=O)NHR^{HH}$ , - $C(=O)NR^{HH}_2$ , - $C(=O)R^{HM}$ ,
- $NHC(=O)R^{HH}$ , - $NR^{HNC(=O)}R^{HH}$ , o
- $C(=O)R^{HH}$ .

(371) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (369), en el que cada  $-R^H$ , si está presente, es independientemente:

- $R^{HH}$ ,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, - $OR^{HH}$ ,
- $L^H-OH$ , - $L^{HH}-OR^{HH}$ ,
- $NH_2$ , - $NHR^{HH}$ , - $NR^{HH}_2$ , - $R^{HM}$ ,
- $L^H-NH_2$ , - $L^H-NHR^{HH}$ , - $L^H-NR^{HH}_2$  o - $L^H-R^{HM}$ .

(372) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (369), en el que cada  $-R^H$ , si está presente, es independientemente:

- $R^{HH}$ ,
- OH, - $OR^{HH}$ ,
- $NH_2$ , - $NHR^{HH}$ , - $NR^{HH}_2$  o - $R^{HM}$ .

(373) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (369), en el que cada  $-R^H$ , si está presente, es independientemente  $-R^{HH}$ .

El grupo  $-L^H$

5 (374) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

10 (375) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ,  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Et})-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

(376) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Me})-$  o  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ .

15 (377) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

20 (378) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

(379) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es independientemente  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

25 (380) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es  $-\text{CH}_2-$ .

(381) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (373), en el que cada  $-L^H$ , si está presente, es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

30 El grupo  $-R^{HH}$

(382) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

35 (383) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado, fenilo, o bencilo.

40 (384) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, fenilo, o bencilo.

(385) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -metilo saturado; en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-\text{OH}$  o  $-\text{OR}^{HHH}$ , en el que  $-R^{HHH}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

45 (386) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -metilo saturado.

50 (387) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado; en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-\text{OH}$  o  $-\text{OR}^{HHH}$ , en el que  $-R^{QQ}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

55 (388) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado.

60 (389) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con  $-\text{OH}$  o  $-\text{OR}^{HHH}$ , en el que  $-R^{HHH}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

(390) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

65

(391) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

5 (392) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente -Me o -tBu.

(393) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es -Me.

10 (394) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es -tBu.

(395) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

15 (396) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(397) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (381), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es ciclopropilo.

20 El grupo  $-R^{HHH}$

(398) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (397), en el que cada  $-R^{HHH}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

25 (399) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (397), en el que cada  $-R^{HHH}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(400) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (397), en el que cada  $-R^{HH}$ , si está presente, es independientemente -Me.

30 El grupo  $-R^{HN}$

(401) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (400), en el que cada  $-R^{HN}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

35 (402) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (400), en el que cada  $-R^{HN}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

40 (403) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (400), en el que cada  $-R^{HN}$ , si está presente, es independientemente -Me.

El grupo  $-R^{HM}$

45 (404) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (403), en el que cada  $-R^{HM}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

50 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre:  $-R^{HMM}$ ,  $-C(=O)R^{HMM}$ ,  $-S(=O)_2R^{HMM}$ ,  $-F$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{HMM}$ ,  $-NR^{HMM}_2$ ,  $-OH$  y  $-OR^{HMM}$ ; y opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre:  $-R^{HMM}$ ,  $-C(=O)R^{HMM}$ ,  $-C(=O)OR^{HMM}$  y  $-S(=O)_2R^{HMM}$ ;

en el que cada  $-R^{HMM}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo, fenilo o bencilo saturado.

55 El grupo  $-R^{HMM}$

(405) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, fenilo, o bencilo.

60 (406) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, fenilo, o bencilo.

65 (407) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo saturado.

(408) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

5 (409) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado.

(410) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

10 (411) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(412) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es -Me.

15 (413) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado.

(414) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 (415) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (404), en el que cada  $-R^{HMM}$ , si está presente, es ciclopropilo.

#### El grupo $-R^5$

25 (416) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es independientemente  $-R^{5A}$ ,  $-R^{5B}$ ,  $-R^{5C}$  o  $-R^{5D}$ .

(417) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es  $-R^{5A}$ .

30 (418) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es  $-R^{5B}$ .

(419) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es  $-R^{5C}$ .

35 (420) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es  $-R^{5D}$ .

(421) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (415), en el que  $-R^5$  es  $-R^{5E}$ .

#### El grupo $-R^{5A}$

40 (422) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

45 (423) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(424) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

50 (425) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es -Me.

#### El grupo $-R^{5B}$

55 (426) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en el que  $-R^{5B}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(427) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en el que  $-R^{5B}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

60 (428) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en el que  $-R^{5B}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo.

(429) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en el que  $-R^{5B}$ , si está presente, es ciclopropilo.

65

El grupo -R<sup>5C</sup>

(430) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

(431) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es independientemente -F o -Cl.

(432) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es -F.

(433) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es -Cl.

(434) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es -Br.

(435) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en el que -R<sup>5C</sup>, si está presente, es -I.

El grupo -R<sup>5E</sup>

(436) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es independientemente -C=CH o alquino C<sub>3-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(437) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es -C=CH.

(438) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es alquino C<sub>3-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(439) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es independientemente -C=CH, -C=CH-CH<sub>3</sub>, -C=CH-CH<sub>2</sub>R<sup>EE</sup>, -C=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(440) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es independientemente -C=CH-CH<sub>3</sub> o -C=CH-CH<sub>2</sub>R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

(441) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (435), en el que -R<sup>5E</sup>, si está presente, es independientemente -C=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -C=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>EE</sup>; en el que cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en el que cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado.

El grupo -R<sup>EE</sup>

(442) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en el que -R<sup>EE</sup>, si está presente, es independientemente -OH o -OR<sup>EEE</sup>.

(443) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en el que -R<sup>EE</sup>, si está presente, es independientemente -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> o -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>.

El grupo -R<sup>EEE</sup>

(444) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (443), en el que cada -R<sup>EEE</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(445) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (443), en el que cada -R<sup>EEE</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(446) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (443), en el que cada -R<sup>EEE</sup>, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(447) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (443), en el que cada -R<sup>EEE</sup>, si está presente, es -Me.

El grupo -R<sup>6</sup>

(448) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (447), en el que -R<sup>6</sup> es -H.

5 (449) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (447), en el que -R<sup>6</sup> es -F.

El grupo -R<sup>7</sup>

(450) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en el que -R<sup>7</sup> es -H.

10 (451) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en el que -R<sup>7</sup> es -F.

El grupo -R<sup>8</sup>

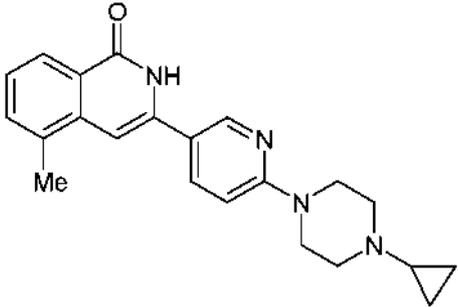
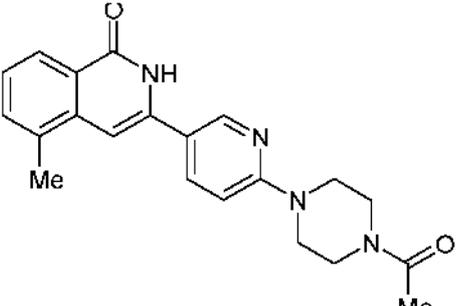
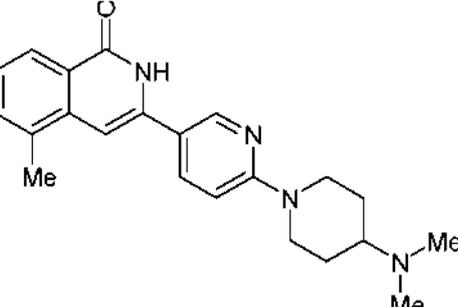
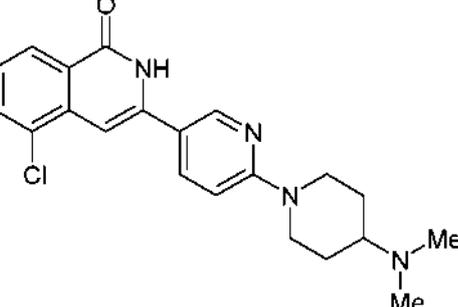
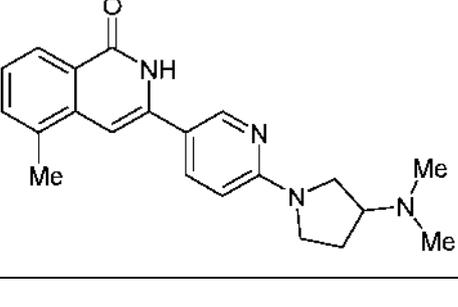
15 (452) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (451), en el que -R<sup>8</sup> es -H.

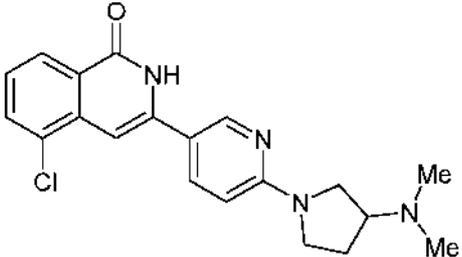
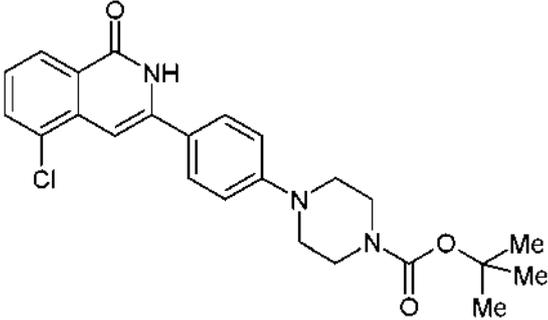
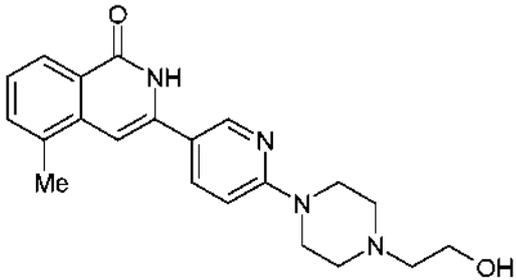
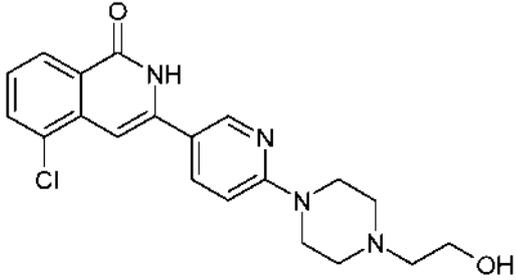
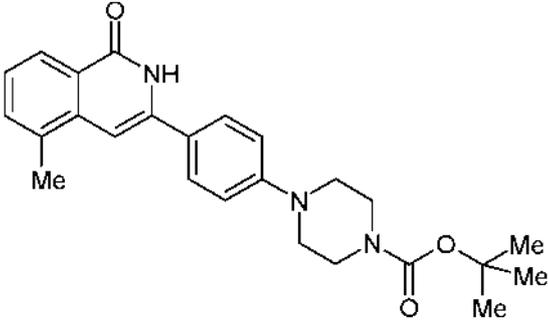
(453) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (451), en el que -R<sup>8</sup> es -F.

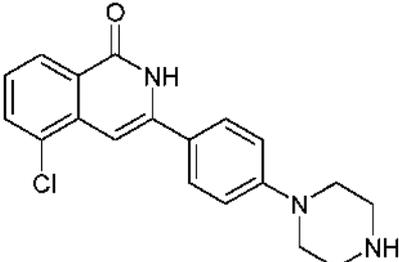
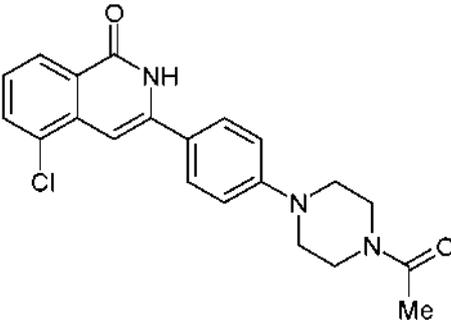
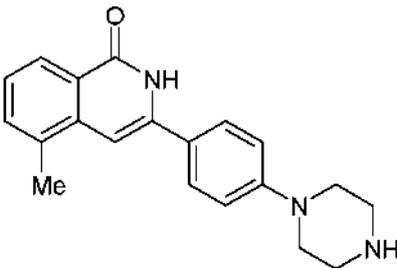
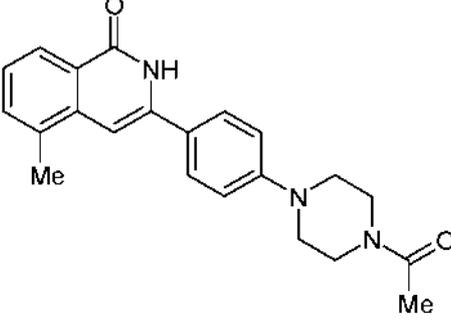
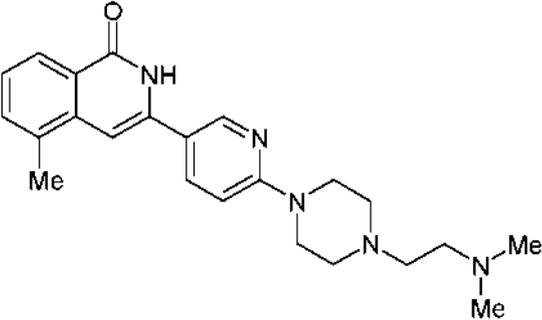
Compuestos específicos

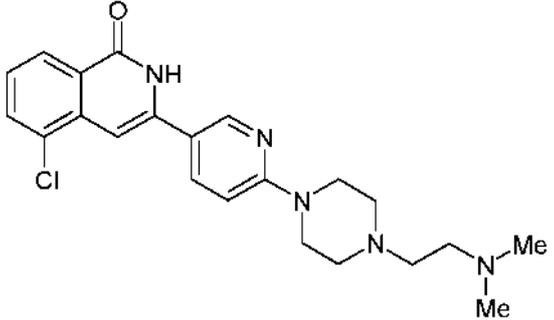
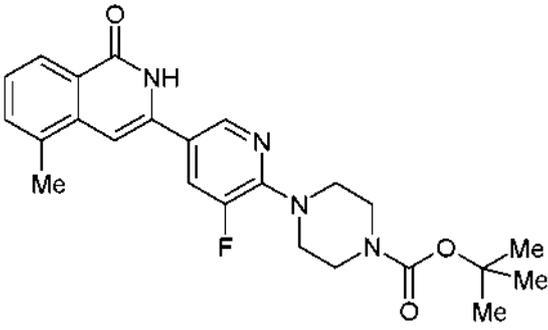
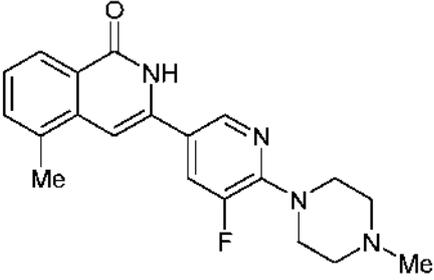
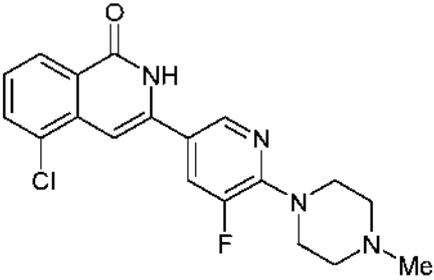
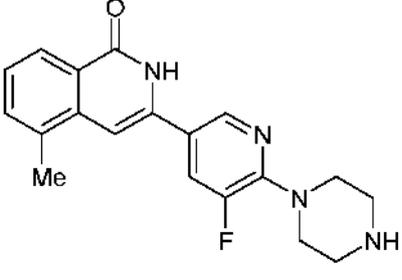
20 (454) Un compuesto de acuerdo con (1), seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

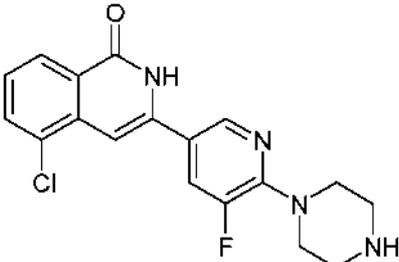
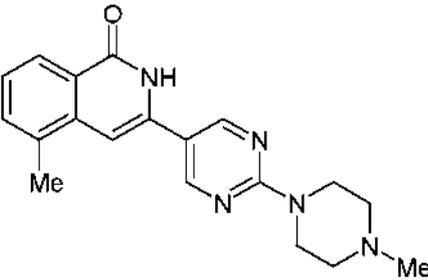
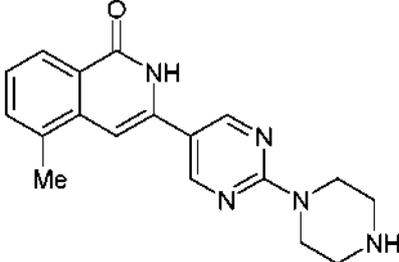
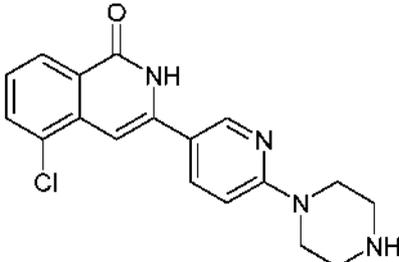
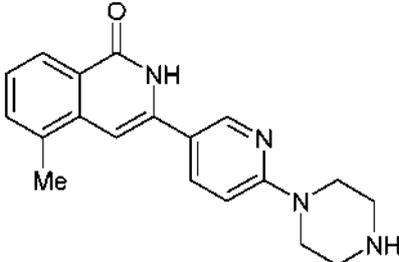
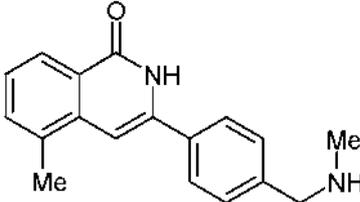
Código Pat.	Estructura
IQ-001	
IQ-002	
IQ-003	

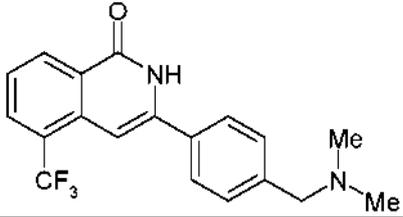
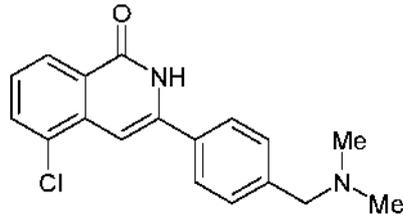
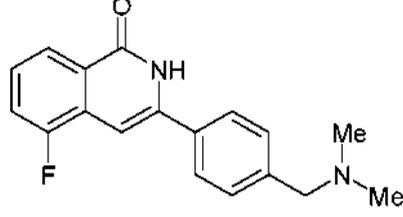
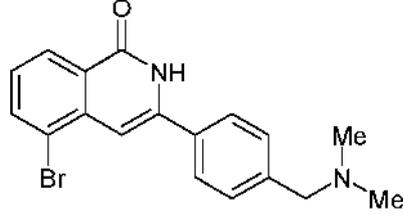
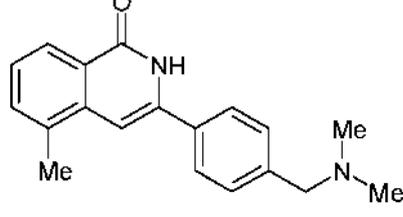
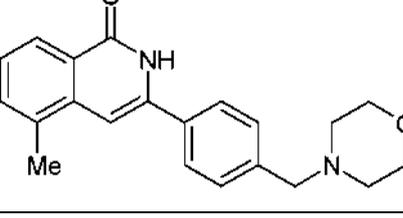
IQ-004	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=CN3N4CCN(CC4)C5CC5</chem>
IQ-005	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=CN3N4CCN(CC4)C(=O)C</chem>
IQ-006	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=CN3N4CCN(CC4)N(C)C</chem>
IQ-007	 <chem>C1=CC=C(Cl)C2=C1C(=O)N=C2C3=CC=CN3N4CCN(CC4)N(C)C</chem>
IQ-008	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=CN3N4CCN(C)C4</chem>

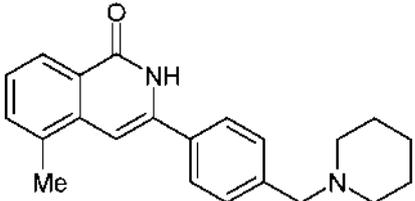
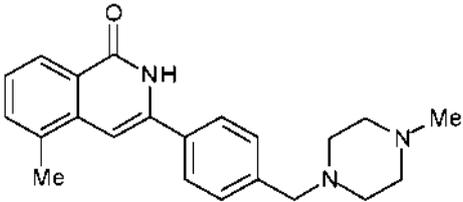
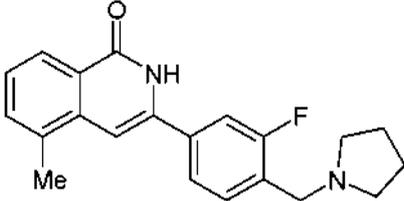
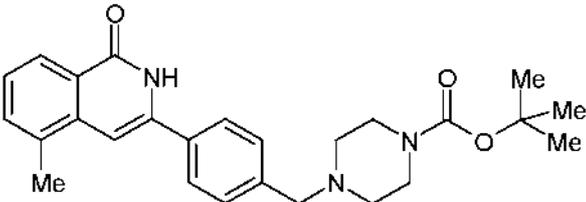
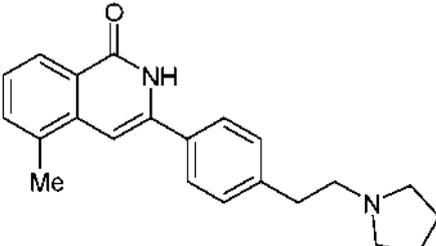
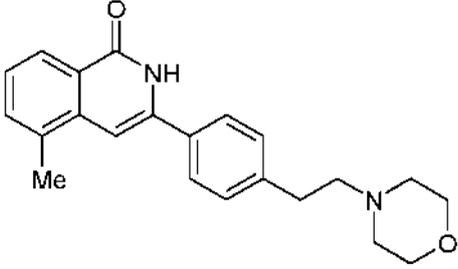
IQ-009	 <chem>CN(C)C1CCN1c2ccc3nc(C4=CC=C5C(=O)NC(=C45)Cl)cn3</chem>
IQ-010	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc3c(c2)C(=O)NC(=C3)Cl</chem>
IQ-011	 <chem>CC1=CC=C2C(=O)NC(=C12)c3ccc4n(c3)N(CC4)CCO</chem>
IQ-012	 <chem>ClC1=CC=C2C(=O)NC(=C12)c3ccc4n(c3)N(CC4)CCO</chem>
IQ-013	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc3c(c2)C(=O)NC(=C3)C</chem>

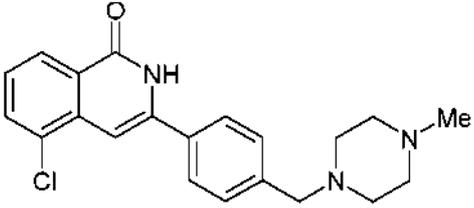
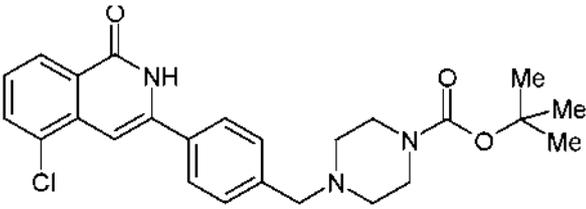
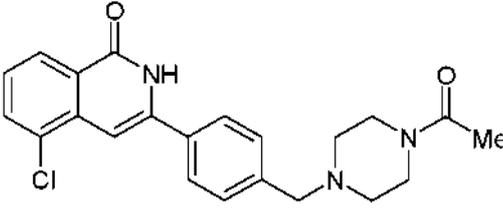
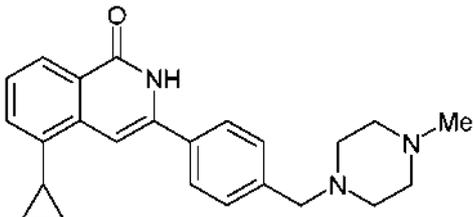
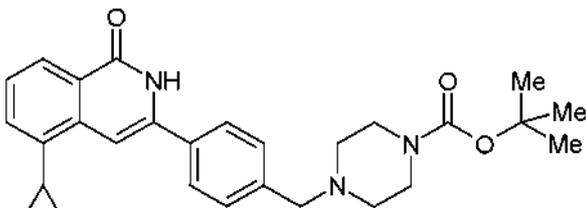
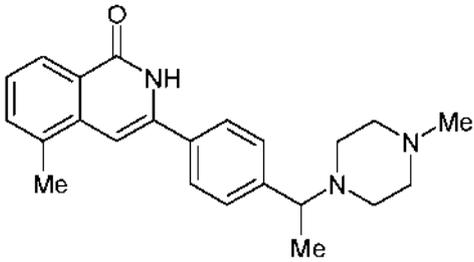
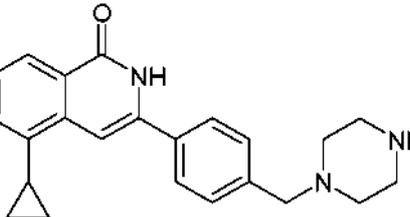
IQ-014	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(N4CCNCC4)C3</chem>
IQ-015	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=C(N3C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3)C2</chem>
IQ-016	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(N4CCNCC4)C3</chem>
IQ-017	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=C(N3C(=O)Nc3ccc(C)c3)C2</chem>
IQ-018	 <chem>CN(C)CCN1CCN(CC1)C2=CC=C(N3C(=O)Nc3ccc(C)c3)C2</chem>

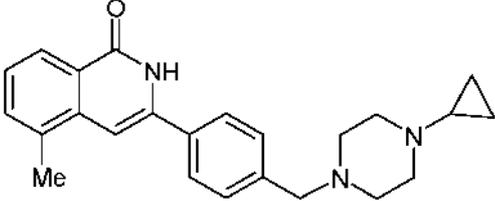
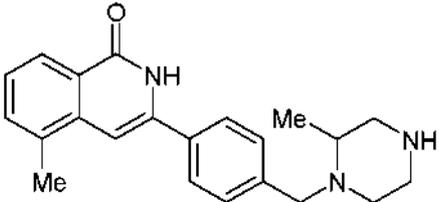
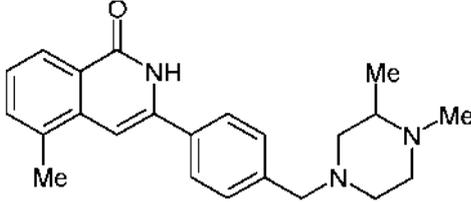
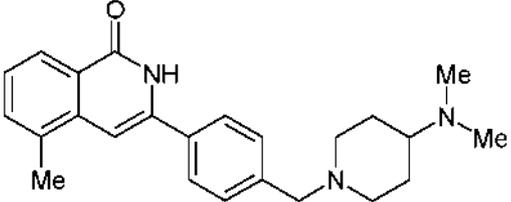
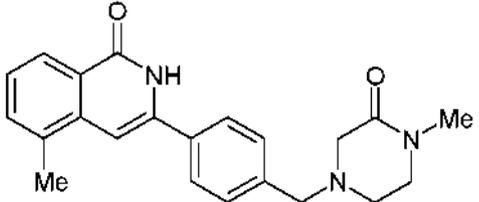
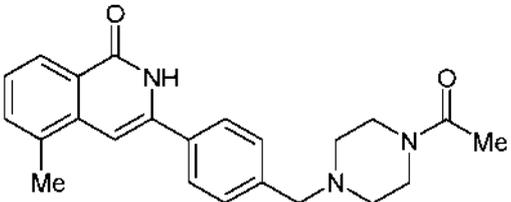
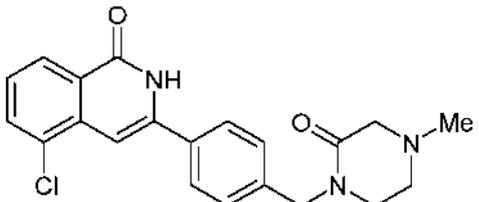
IQ-019	 <chem>CN(C)CCN1CCN(C1)c2cc(C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3)cn2</chem>
IQ-020	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)c2cc(F)c(C(=O)Nc3ccc(C)cc3)cn2</chem>
IQ-021	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(F)c(C(=O)Nc3ccc(C)cc3)cn2</chem>
IQ-022	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(F)c(C(=O)Nc3ccc(Cl)cc3)cn2</chem>
IQ-023	 <chem>C1CCNCC1c2cc(F)c(C(=O)Nc3ccc(C)cc3)cn2</chem>

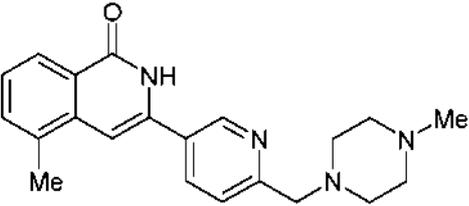
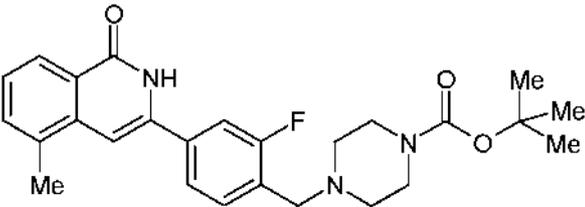
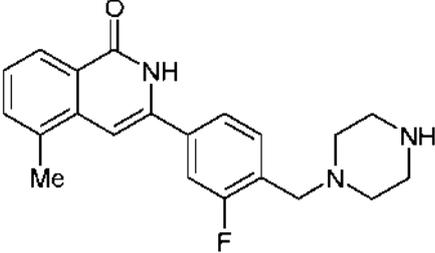
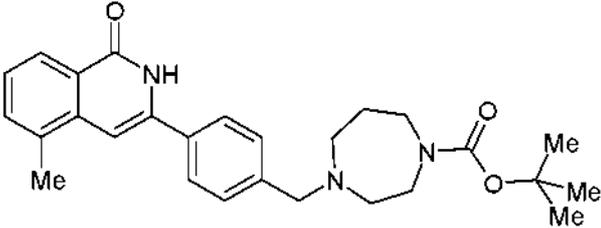
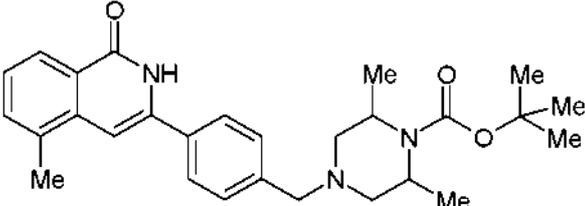
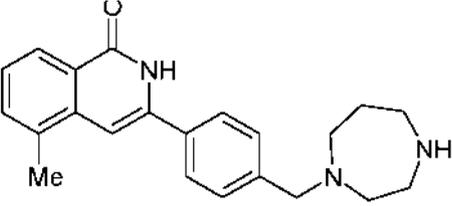
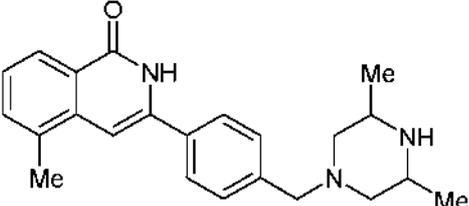
IQ-024	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCNCC4F</chem>
IQ-025	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCN(C)CC4</chem>
IQ-026	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCNCC4</chem>
IQ-027	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCNCC4</chem>
IQ-028	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCNCC4</chem>
IQ-029	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C3C=CC(=N3)N4CCN(C)CC4</chem>

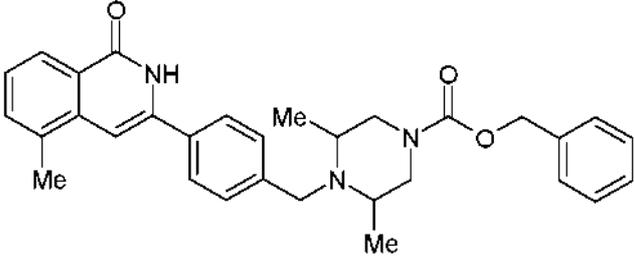
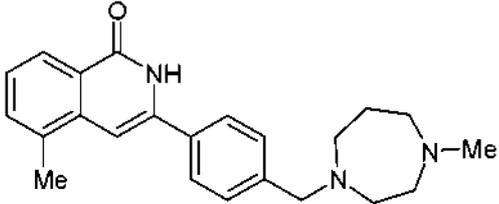
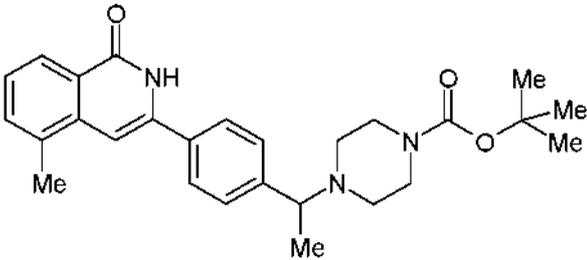
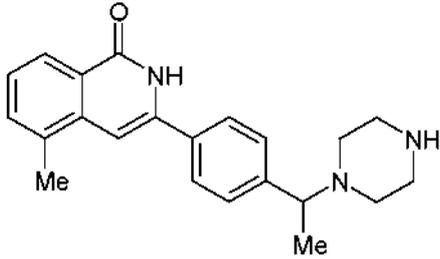
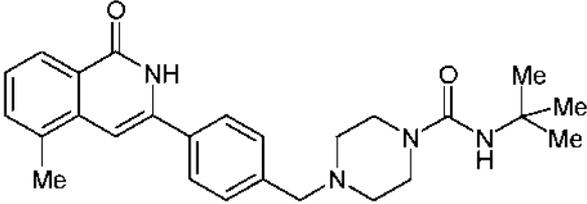
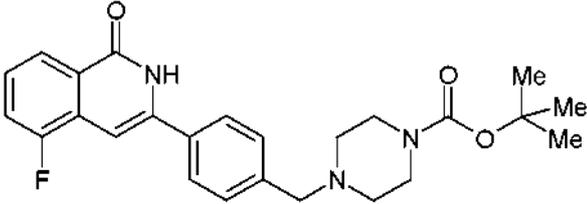
IQ-030	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C=C2</chem>
IQ-031	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)c3ccc(Cl)cc3)C=C2</chem>
IQ-032	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)c3ccc(F)cc3)C=C2</chem>
IQ-033	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)c3ccc(Br)cc3)C=C2</chem>
IQ-034	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)c3ccc(C)cc3)C=C2</chem>
IQ-035	 <chem>CN1CCOCC1Cc2ccc(cc2)C3=CN(C(=O)c4ccc(C)cc4)C=C3</chem>
IQ-036	 <chem>CN1CCCN1Cc2ccc(cc2)C3=CN(C(=O)c4ccc(C)cc4)C=C3</chem>

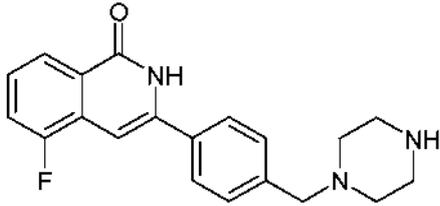
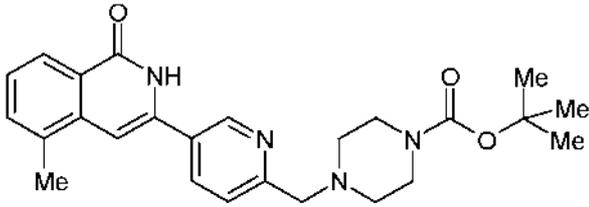
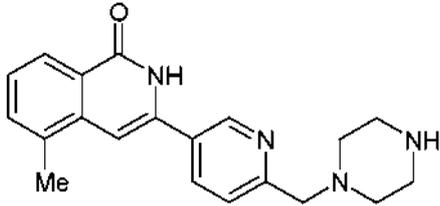
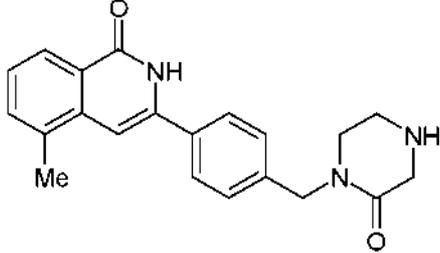
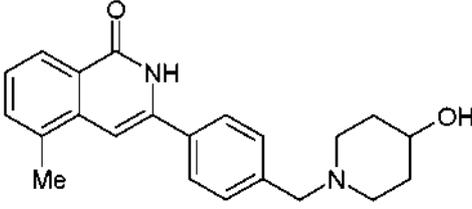
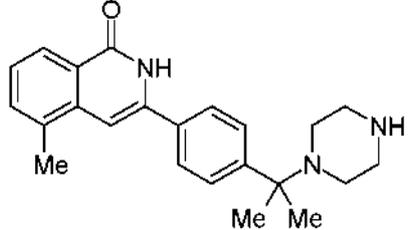
IQ-037	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4CCCCC4</chem>
IQ-038	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C)CCCC</chem>
IQ-039	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)FCCN4CCCC4</chem>
IQ-040	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C(=O)OC(C)(C)C)CCCC</chem>
IQ-041	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4CCCC4</chem>
IQ-042	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4CCOCC4</chem>

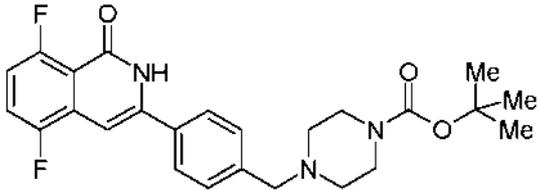
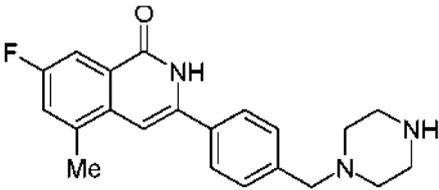
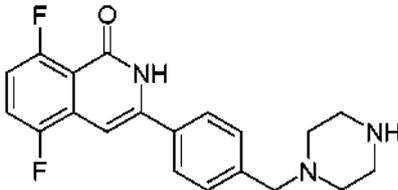
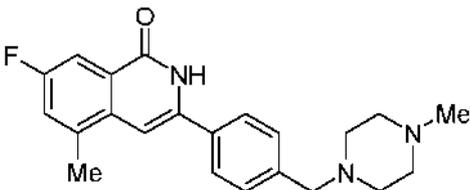
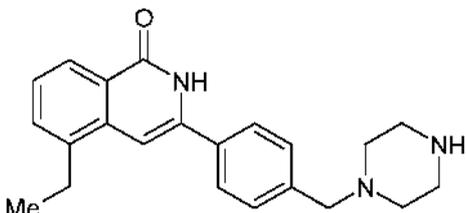
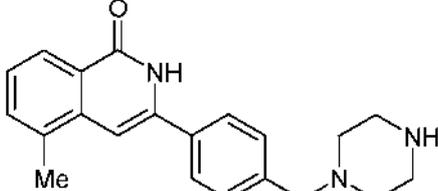
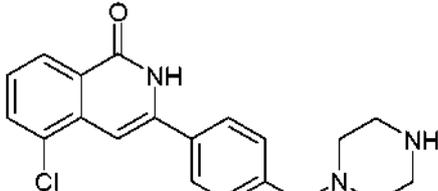
IQ-043	
IQ-044	
IQ-045	
IQ-046	
IQ-047	
IQ-048	
IQ-049	

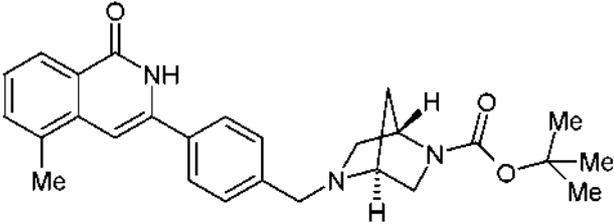
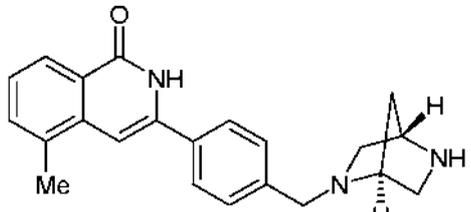
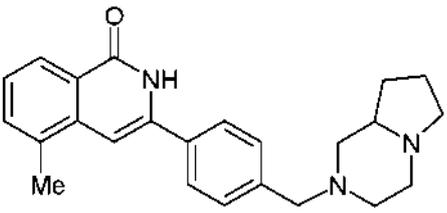
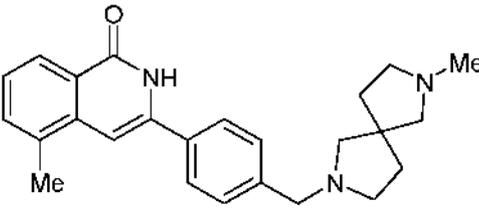
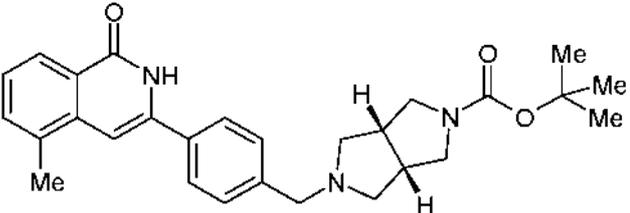
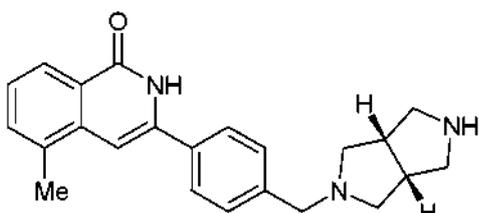
IQ-050	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CCN(CC4)C5CC5</chem>
IQ-051	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CCN(C)CC4</chem>
IQ-052	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CCN(C)CC4</chem>
IQ-053	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CCN(C)CC4</chem>
IQ-054	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CC(=O)N(C)CC4</chem>
IQ-055	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CCN(C)CC4=O</chem>
IQ-056	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CN4CC(=O)N(C)CC4</chem>

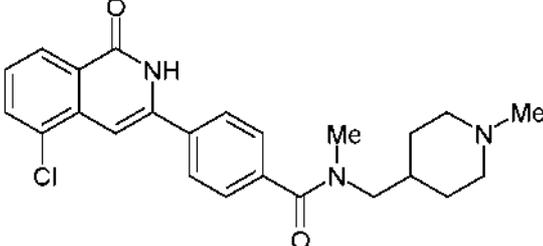
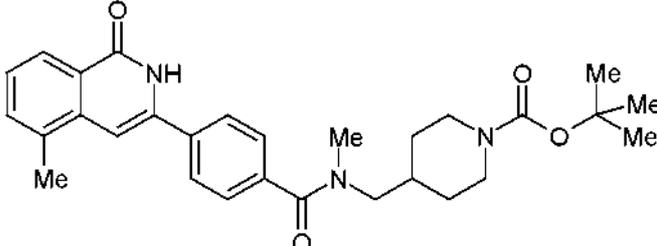
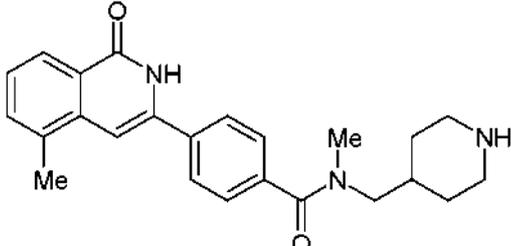
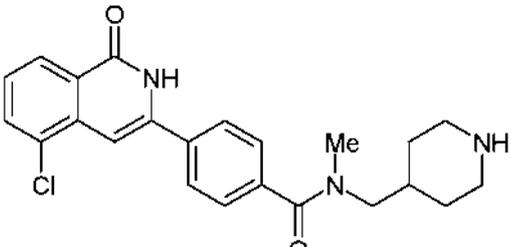
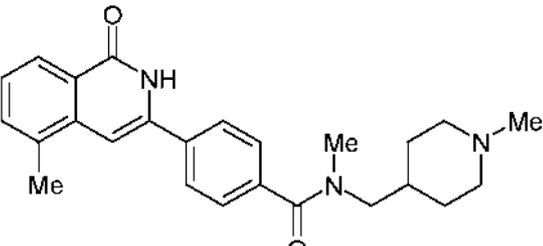
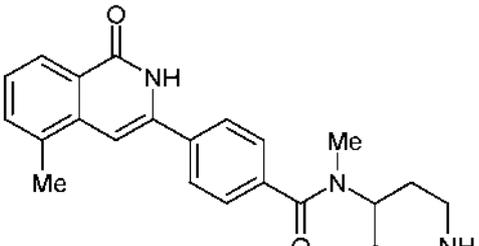
IQ-057	
IQ-058	
IQ-059	
IQ-060	
IQ-061	
IQ-062	
IQ-063	

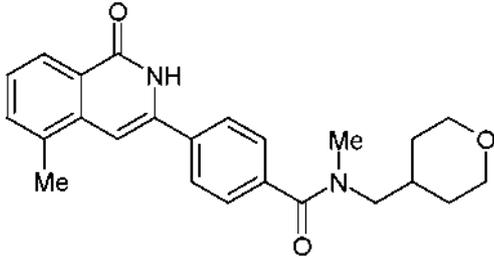
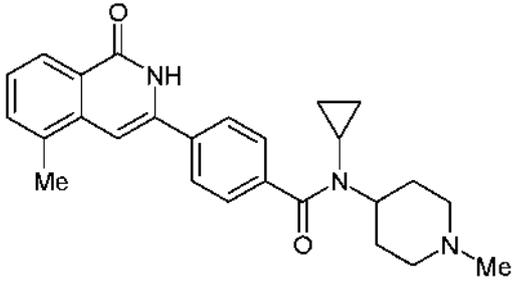
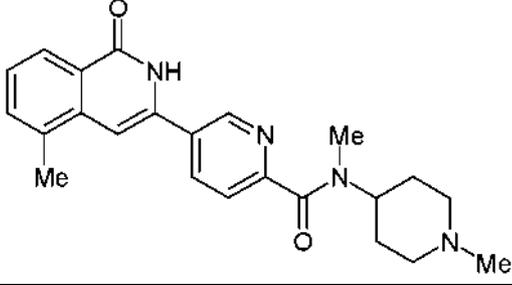
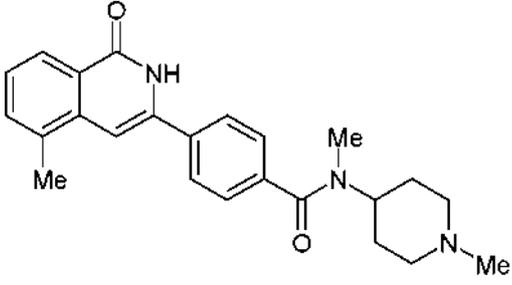
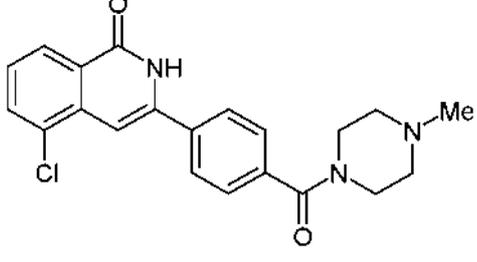
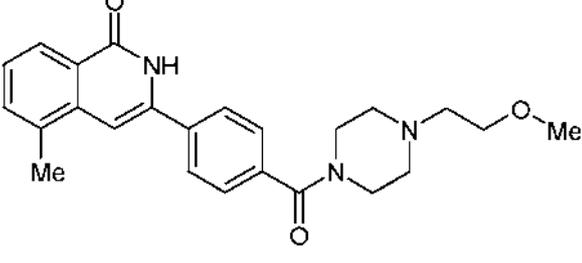
IQ-064	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4CCN(C)CC4C(=O)OCc5ccccc5</chem>
IQ-065	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4CCCCC4</chem>
IQ-066	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C)CCN(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
IQ-067	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C)CCN(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
IQ-068	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C)CCN(C)C(=O)NC(C)(C)C</chem>
IQ-069	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN(C)CCN(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>

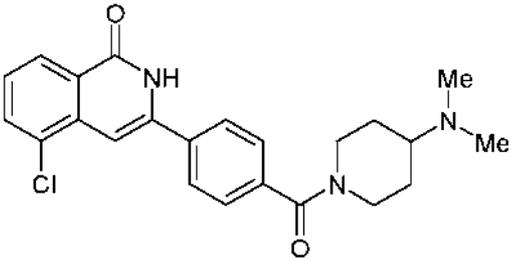
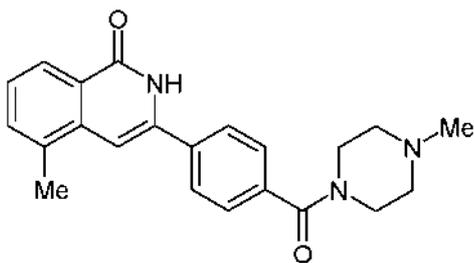
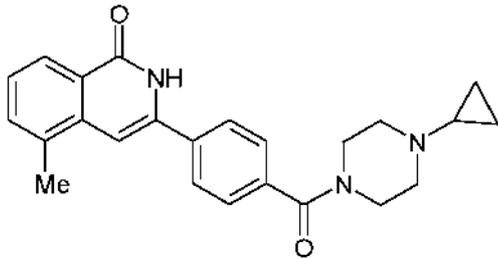
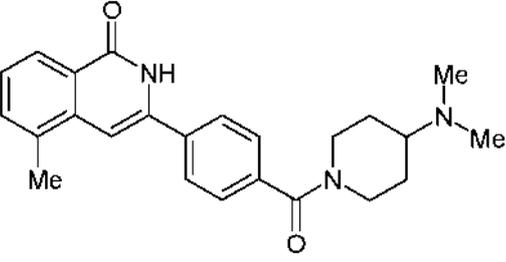
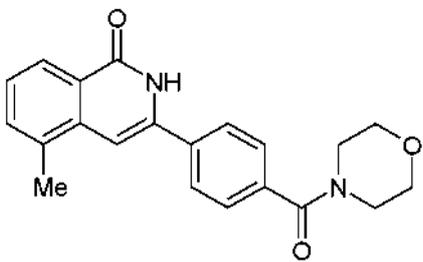
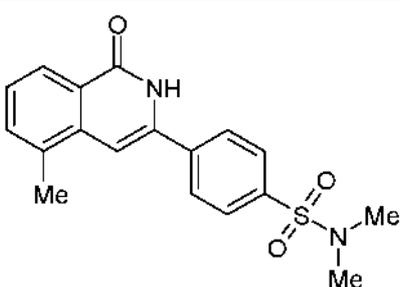
IQ-070	
IQ-071	
IQ-072	
IQ-073	
IQ-074	
IQ-075	
IQ-076	

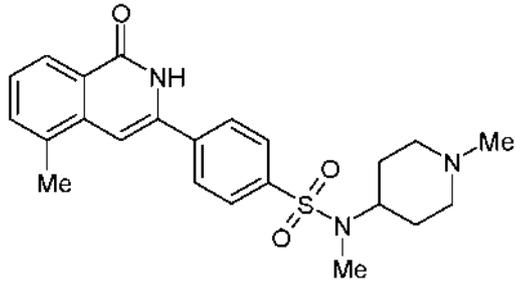
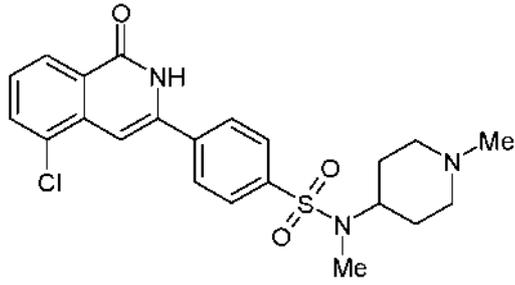
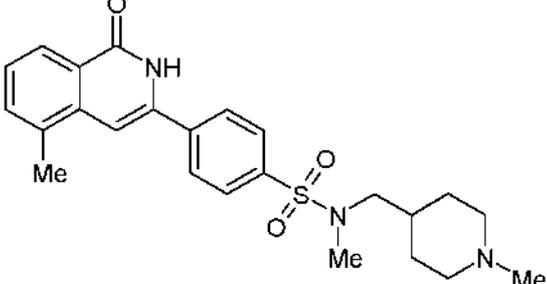
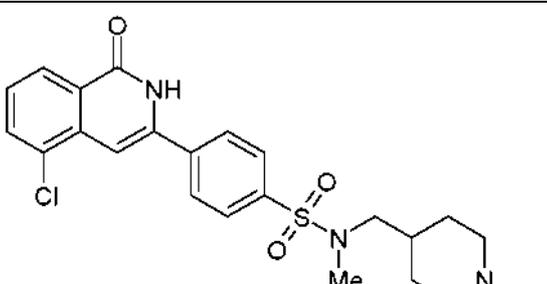
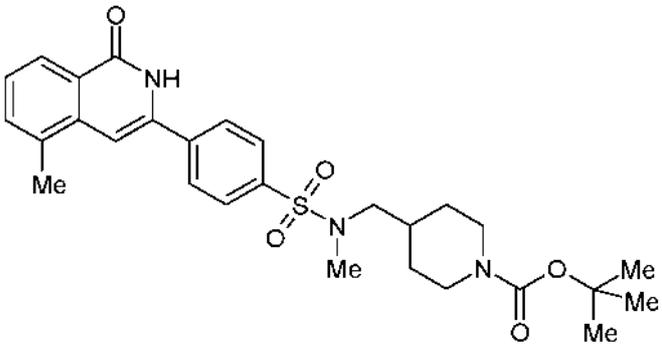
IQ-077	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)C3=CC=C(C(=O)N3)C(F)=C(F)C4=CC=CC=C4</chem>
IQ-078	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C(F)=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN2CCNCC2</chem>
IQ-079	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C(F)=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN2CCNCC2</chem>
IQ-080	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C(F)=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN(C)CC2CCNCC2</chem>
IQ-081	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN2CCNCC2</chem>
IQ-082	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)N1)C=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN2CCNCC2</chem>
IQ-083	 <chem>ClC1=CC=C(C(=O)N1)C=C(C=C1C=CC=CC=C1)CN2CCNCC2</chem>

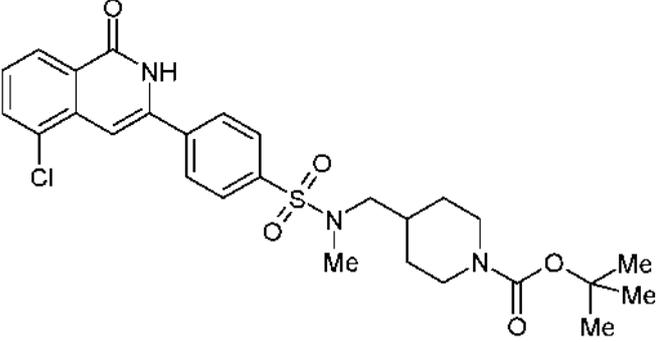
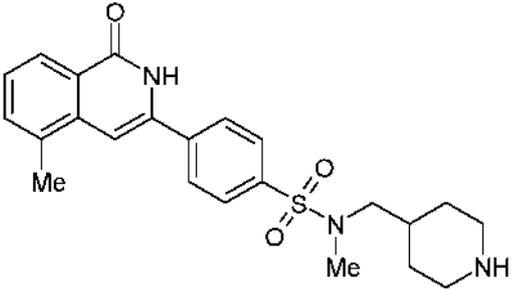
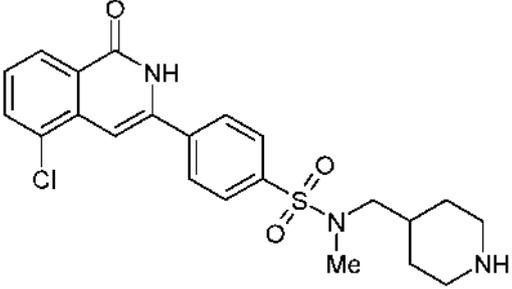
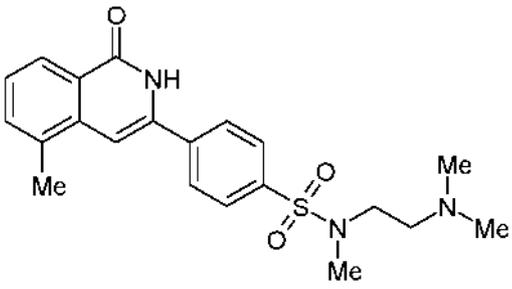
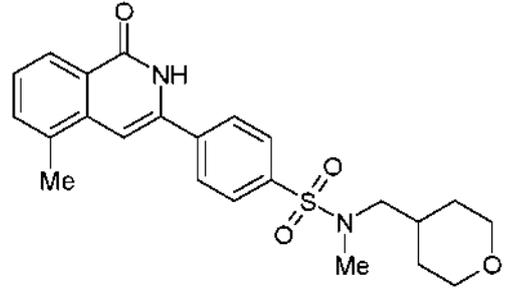
IQ-084	
IQ-085	
IQ-086	
IQ-087	
IQ-088	
IQ-089	
IQ-090	

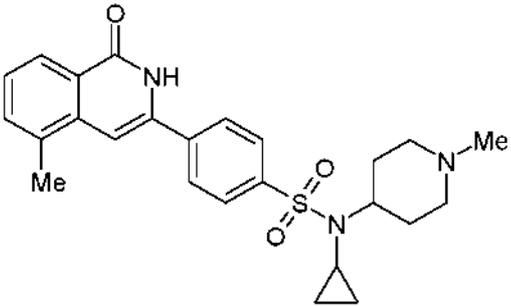
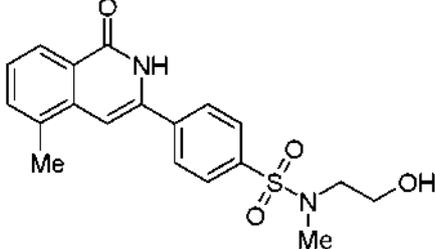
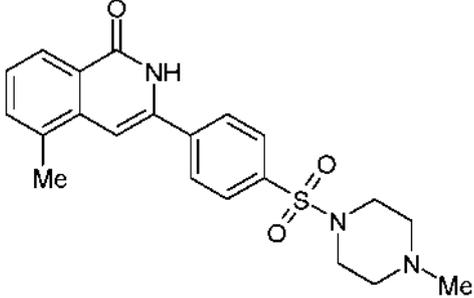
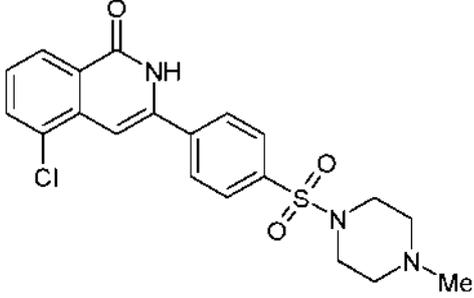
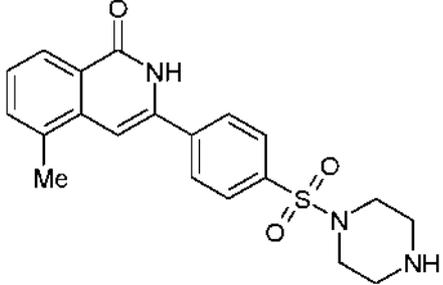
IQ-091	 <chem>CN1CCN(C)CC1CN(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3c(Cl)cccc3N=O</chem>
IQ-092	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2c(C)cccc2N=OCCN(C)C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N4CCN(C(=O)OC(C)(C)C)CC4</chem>
IQ-093	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2c(C)cccc2N=OCCN(C)C(=O)c3ccc(cc3)C4CCNCC4</chem>
IQ-094	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2c(Cl)cccc2N=OCCN(C)C(=O)c3ccc(cc3)C4CCNCC4</chem>
IQ-095	 <chem>CN1CCN(C)CC1CN(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3c(C)cccc3N=O</chem>
IQ-096	 <chem>CN1CC(CCN1)CN(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3c(C)cccc3N=O</chem>

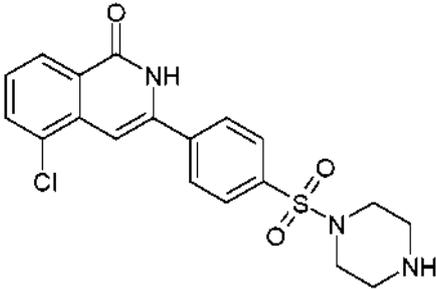
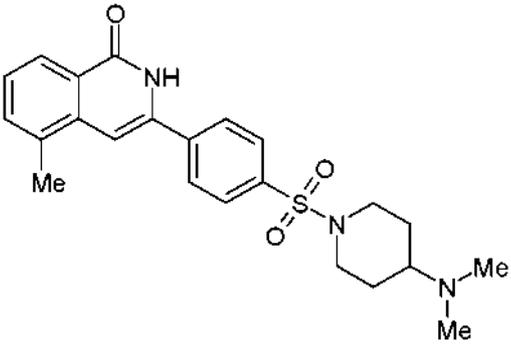
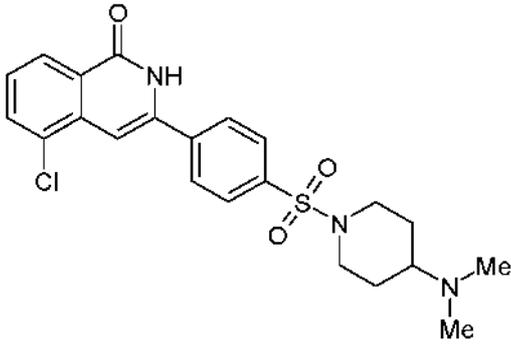
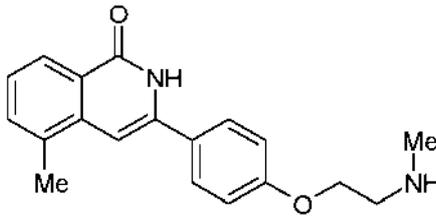
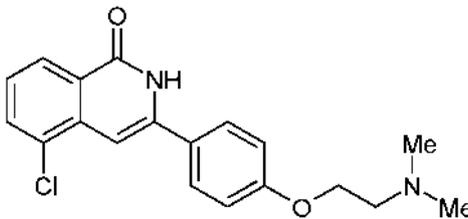
IQ-097	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C)CC3OCCN3</chem>
IQ-098	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C1CCN(C)CC1)C2CC2</chem>
IQ-099	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C1CCN(C)CC1)c3cccnc3</chem>
IQ-100	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C1CCN(C)CC1)c3ccc(O)cc3</chem>
IQ-101	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C1CCN(C)CC1)c3ccc(Cl)cc3</chem>
IQ-102	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)N(C1CCN(C1)CCOC)C3=CC=CC=C3</chem>

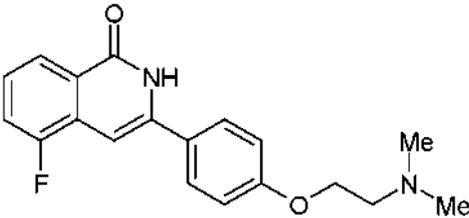
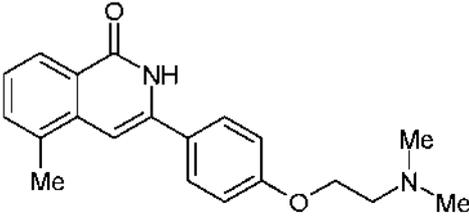
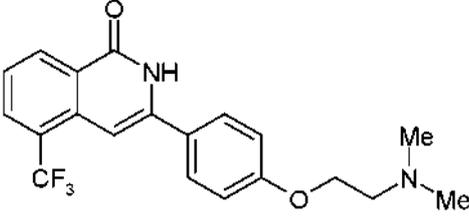
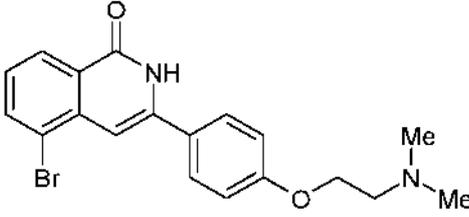
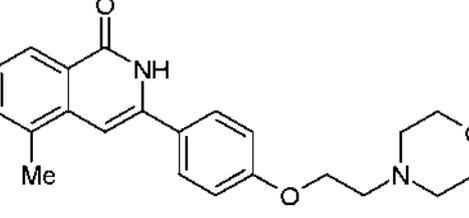
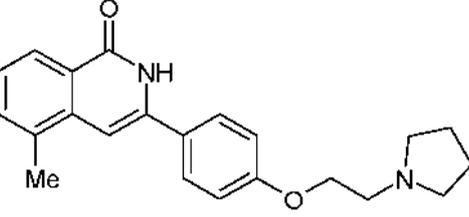
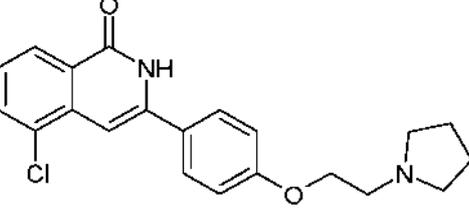
IQ-103	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(Cl)ccc34</chem>
IQ-104	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)ccc34</chem>
IQ-105	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)CC(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)ccc34</chem>
IQ-106	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)ccc34</chem>
IQ-107	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)ccc34</chem>
IQ-108	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)c3cc(C)ccc23</chem>

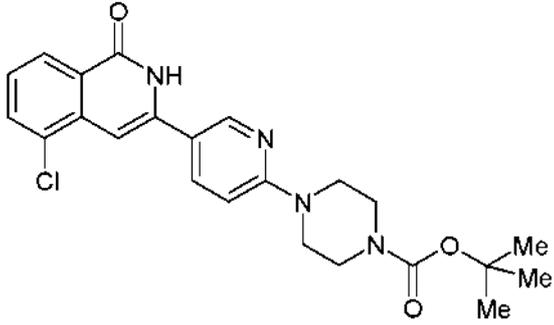
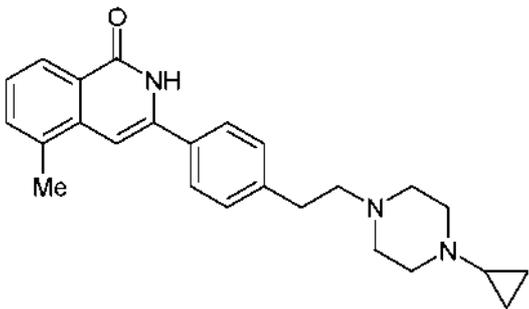
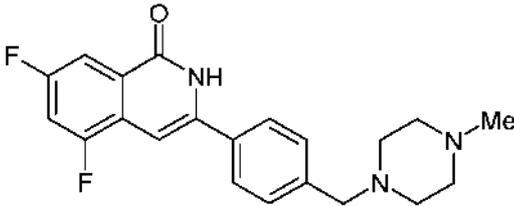
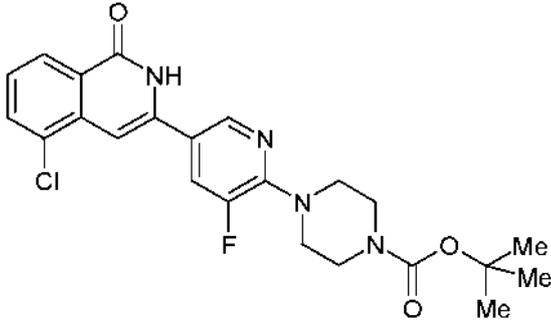
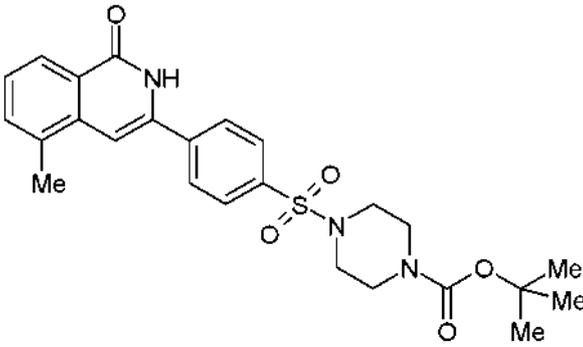
IQ-109	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN(C)C</chem>
IQ-110	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN(C)C</chem>
IQ-111	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN(C)C</chem>
IQ-112	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN(C)C</chem>
IQ-113	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>

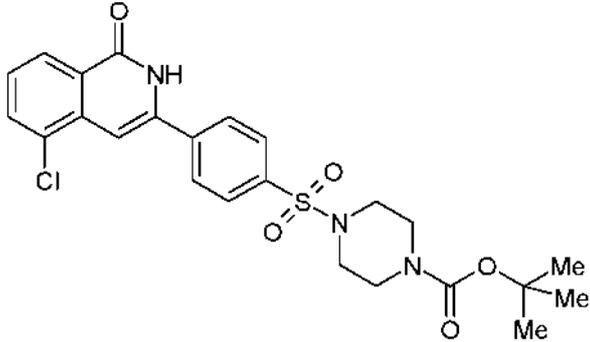
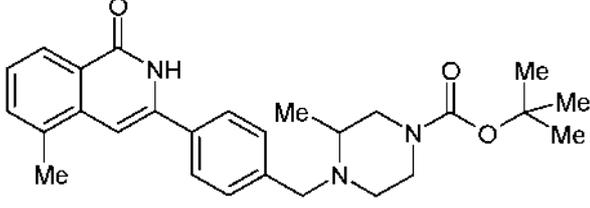
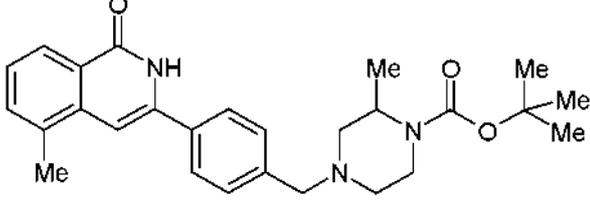
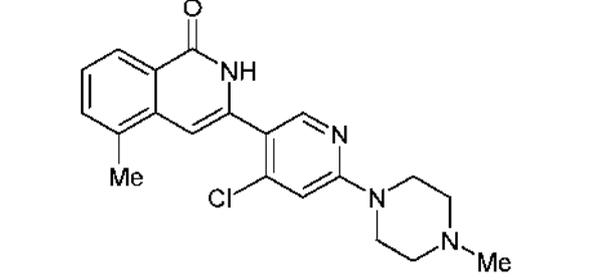
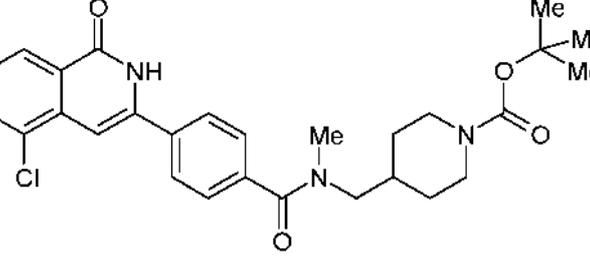
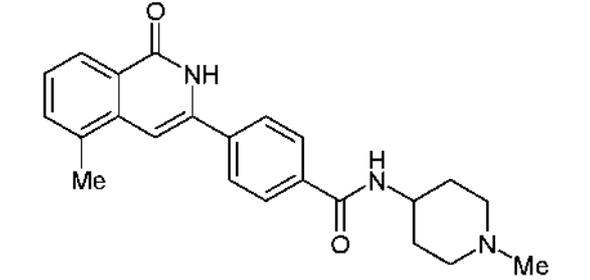
IQ-114	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(CC1)CCNS(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(Cl)cc34</chem>
IQ-115	 <chem>CN1CCN(CC1)CCNS(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)cc34</chem>
IQ-116	 <chem>CN1CCN(CC1)CCNS(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(Cl)cc34</chem>
IQ-117	 <chem>CN(C)CCNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2c[nH]c(=O)c3cc(C)cc23</chem>
IQ-118	 <chem>CN1CCOC1CCNS(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(C)cc34</chem>

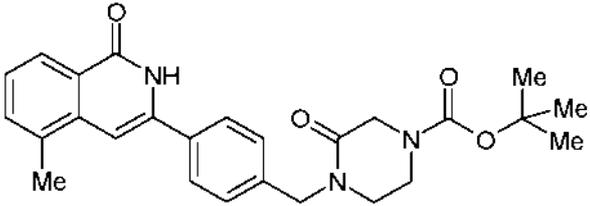
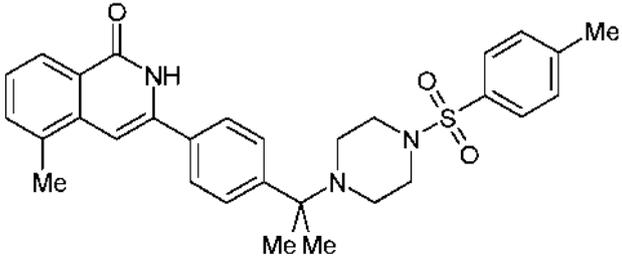
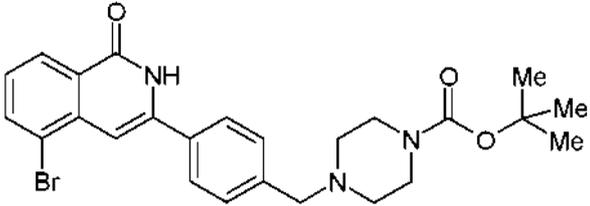
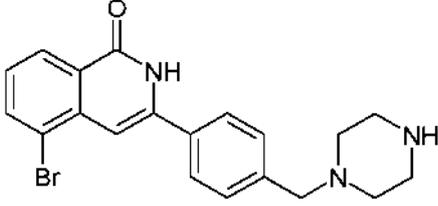
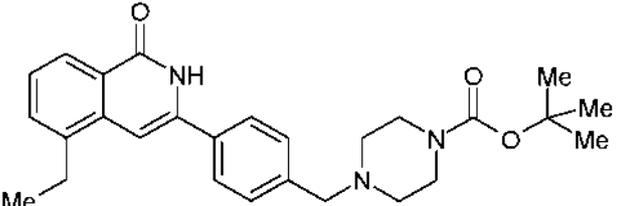
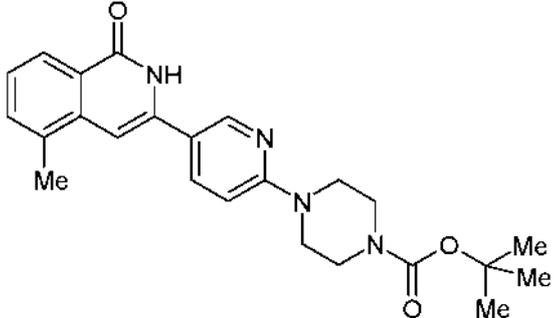
IQ-119	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CC4CC4</chem>
IQ-120	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCO</chem>
IQ-121	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN</chem>
IQ-122	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)CCN</chem>
IQ-123	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)NCCN</chem>

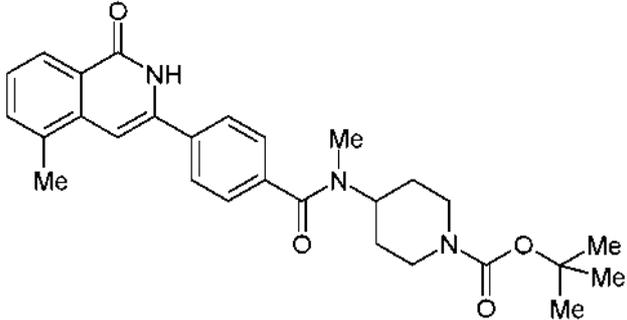
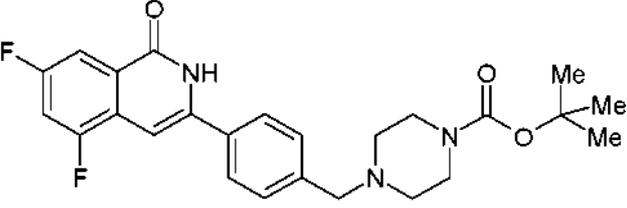
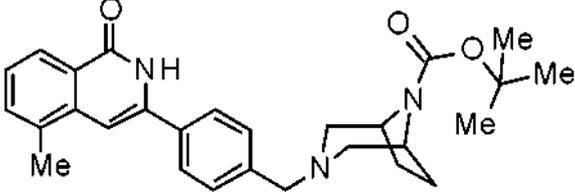
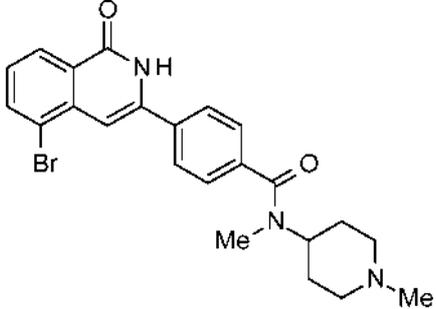
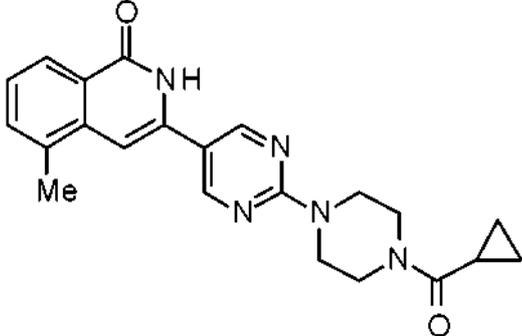
IQ-124	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CCNCC4</chem>
IQ-125	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CCN(C)CC4</chem>
IQ-126	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CCN(C)CC4</chem>
IQ-127	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)OCCN(C)C</chem>
IQ-128	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)OCCN(C)C</chem>

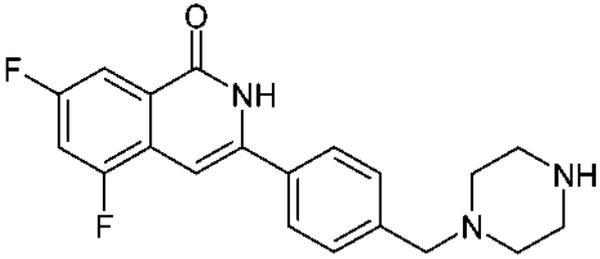
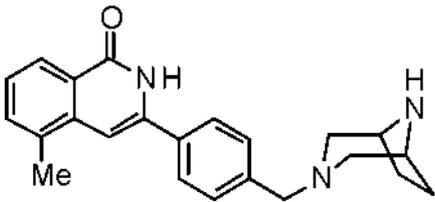
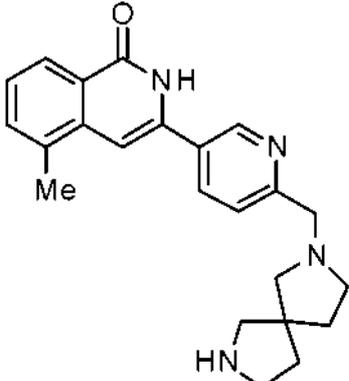
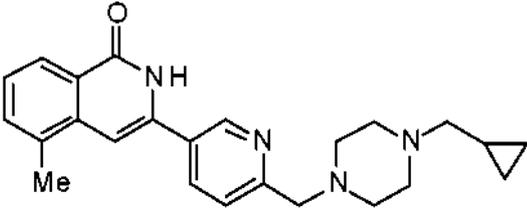
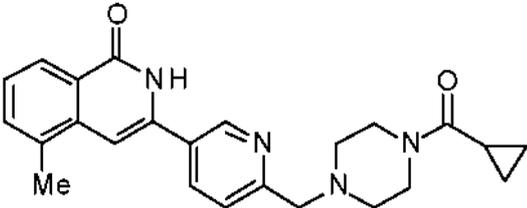
IQ-129	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N)F</chem>
IQ-130	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N)C</chem>
IQ-131	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N)C(F)(F)F</chem>
IQ-132	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N)Br</chem>
IQ-133	 <chem>CN(C)CCN1CCOCC1OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N)C</chem>
IQ-134	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(C=C2)C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N)C</chem>
IQ-135	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(C=C2)C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N)Cl</chem>

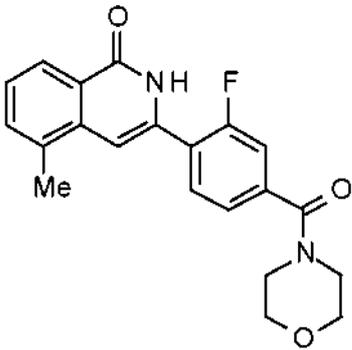
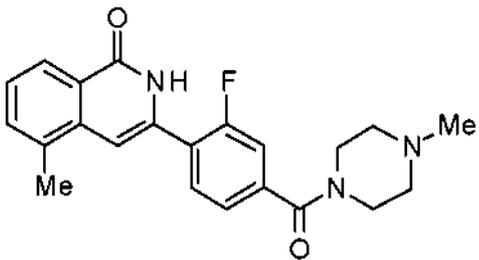
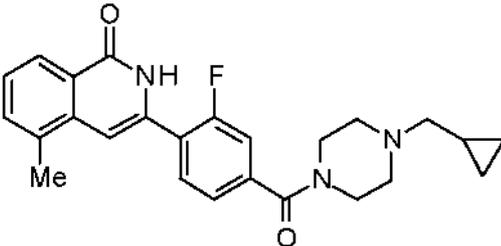
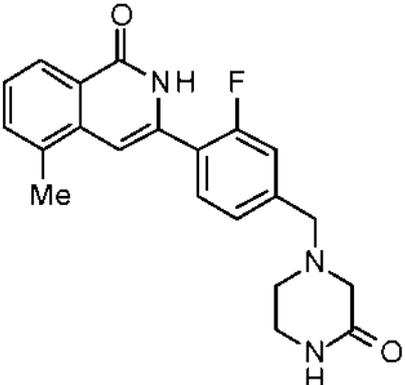
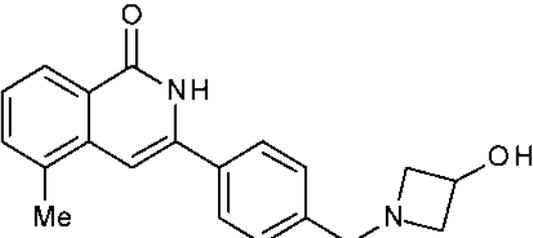
IQ-136	 <chem>CC1(C)OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=C(C=C3)C4=C(NC(=O)c5ccc(Cl)cc5)C=CN4</chem>
IQ-137	 <chem>CC1=C(NC(=O)c2ccc(C)cc2)C=CN1CC3=CC=C(C=C3)CCN4CC5CC5N4</chem>
IQ-138	 <chem>CN1CCN(CC1)CC2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)c4cc(F)c(F)cc4)C=CN3</chem>
IQ-139	 <chem>CC1(C)OC(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=C(C=C3)C(=C(F)C=C3)C4=C(NC(=O)c5ccc(Cl)cc5)C=CN4</chem>
IQ-140	 <chem>CC1=C(NC(=O)c2ccc(C)cc2)C=CN1C(=O)S(=O)(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C7=C(NC(=O)OC8(C)C(C)C8)C=CN7</chem>

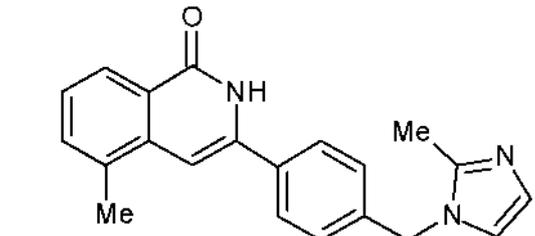
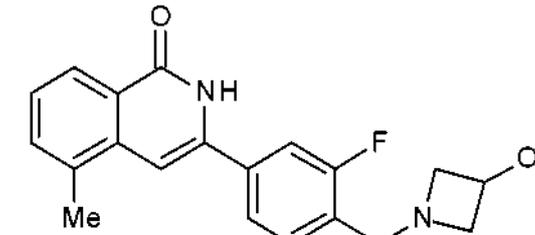
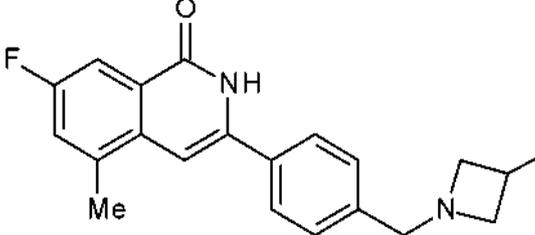
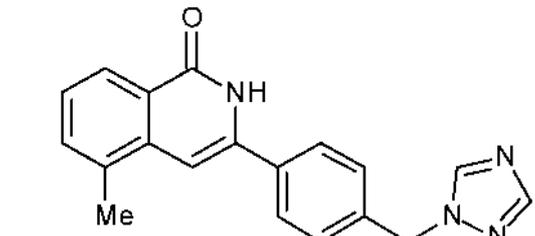
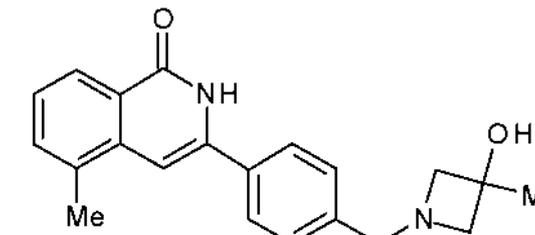
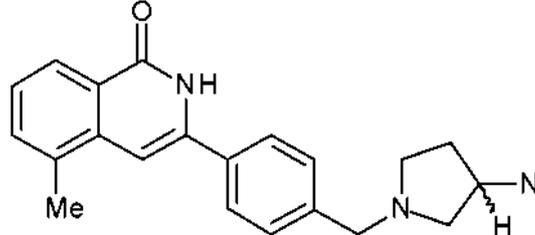
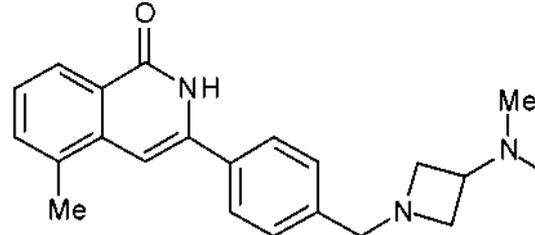
IQ-141	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C.S(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(Cl)cc34</chem>
IQ-142	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C.CN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C)cc34</chem>
IQ-143	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C.CN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C)cc34</chem>
IQ-144	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc(Cl)cnc2c3c[nH]c(=O)c4ccc(C)cc34</chem>
IQ-145	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C.CN(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(Cl)cc34</chem>
IQ-146	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C)cc34</chem>

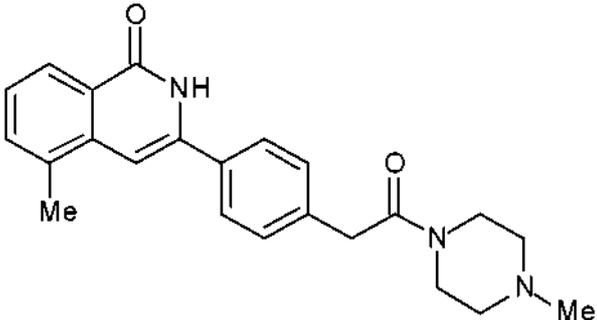
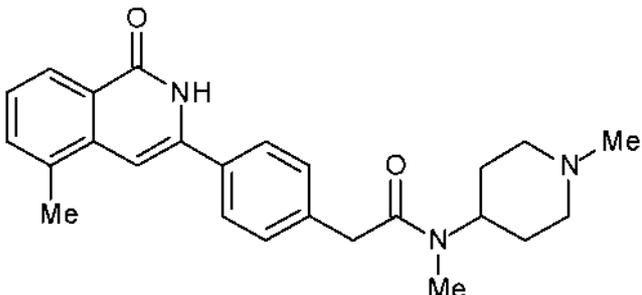
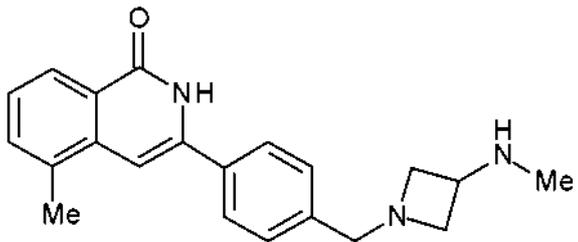
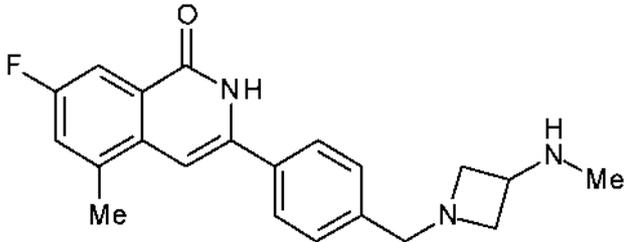
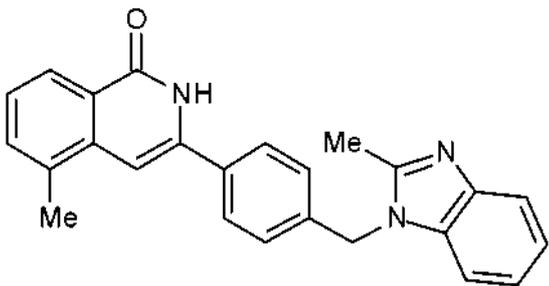
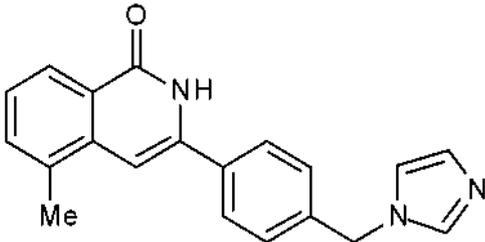
IQ-147	
IQ-148	
IQ-149	
IQ-150	
IQ-151	
IQ-152	

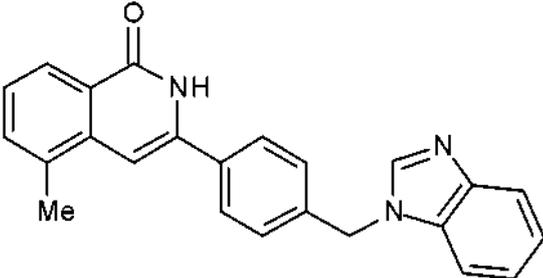
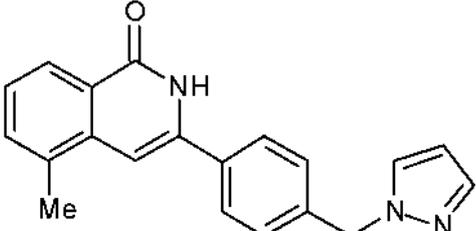
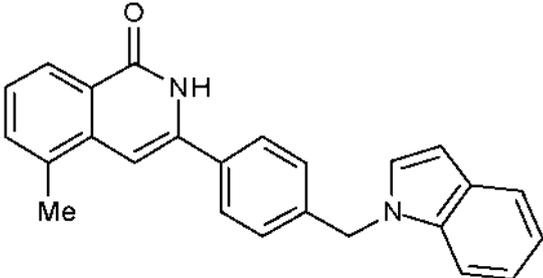
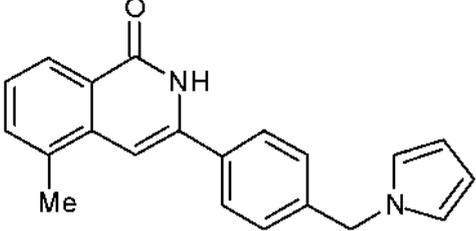
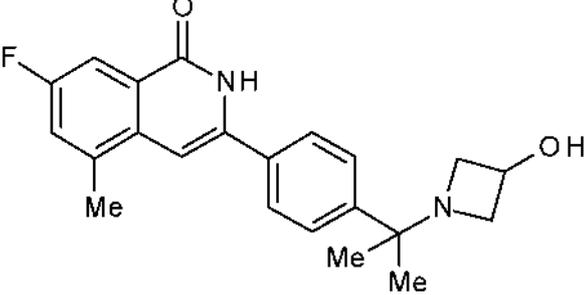
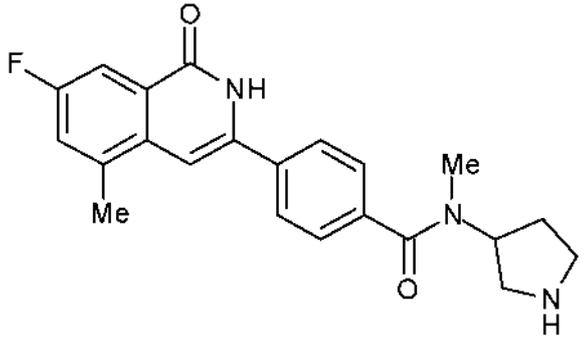
IQ-153	
IQ-154	
IQ-155	
IQ-156	
IQ-157	

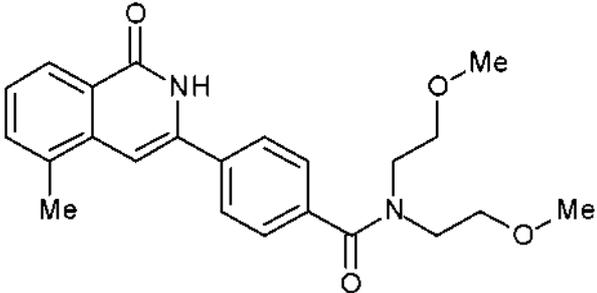
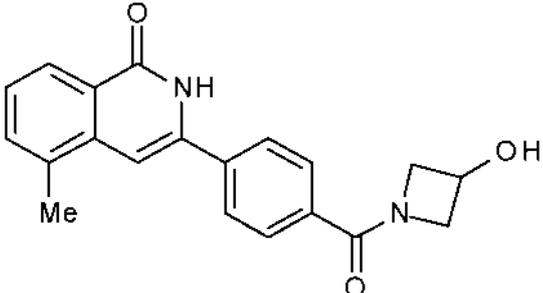
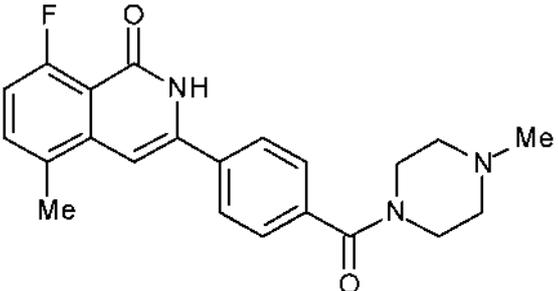
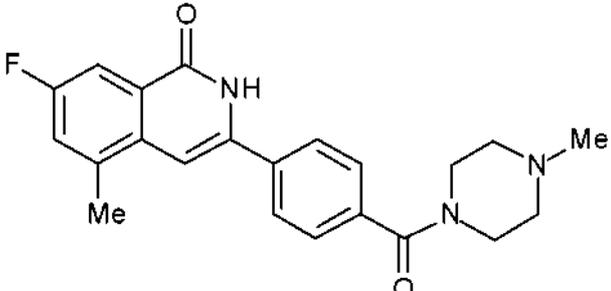
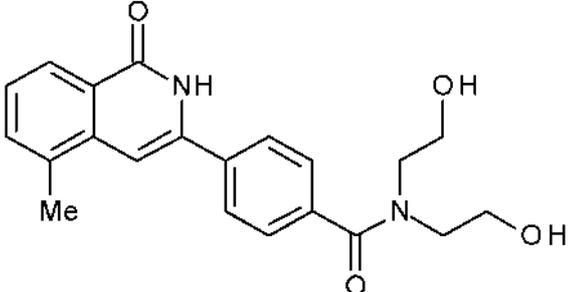
IQ-158	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C2=CC(=O)NCC2c3ccc(cc3)CN4CCCCN4</chem>
IQ-159	 <chem>Cc1cccc1C2=CC(=O)NCC2c3ccc(cc3)CN4C5CCNCC5C4</chem>
IQ-160	 <chem>Cc1cccc1C2=CC(=O)NCC2c3ccncc3CN4C5CCNCC5C4</chem>
IQ-161	 <chem>Cc1cccc1C2=CC(=O)NCC2c3ccncc3CN4CCN(C4)CC5CC5</chem>
IQ-162	 <chem>Cc1cccc1C2=CC(=O)NCC2c3ccncc3CN4CCN(C4)C(=O)C5CC5</chem>

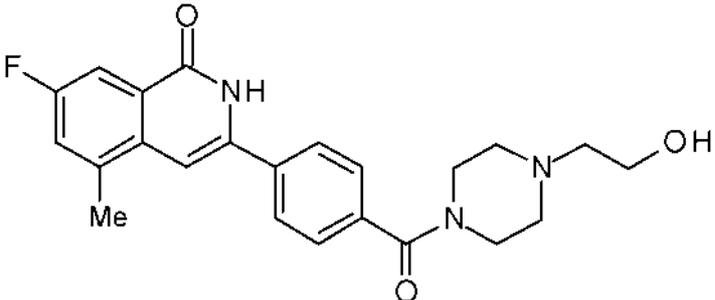
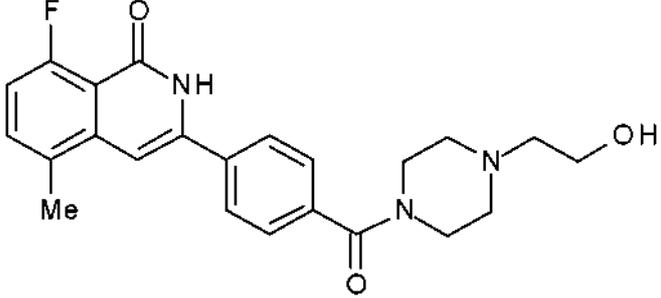
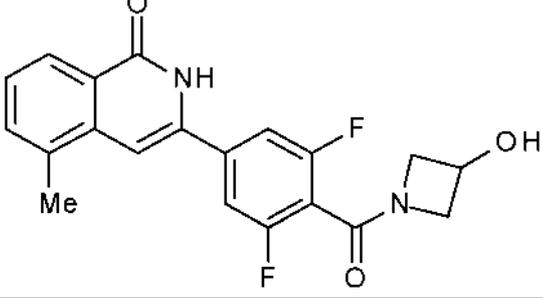
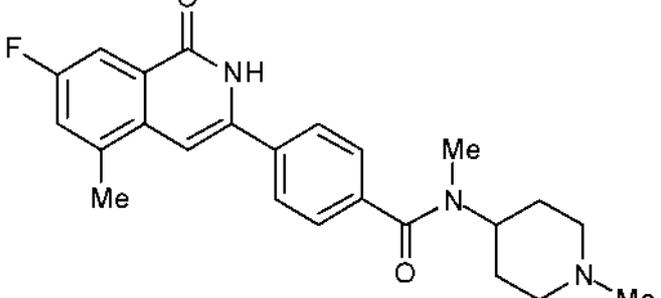
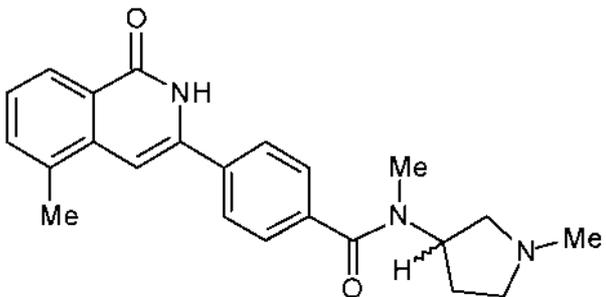
IQ-163	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)F4C(=O)N5CCOCC54</chem>
IQ-164	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)F4CN(C)CCN4C(=O)C3</chem>
IQ-165	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)F4CN(CCC5CC5)CCN4C(=O)C3</chem>
IQ-166	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)F4CN(C(=O)N5CCN(C5)C4)C3</chem>
IQ-167	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)CN4C(O)CC4C3</chem>

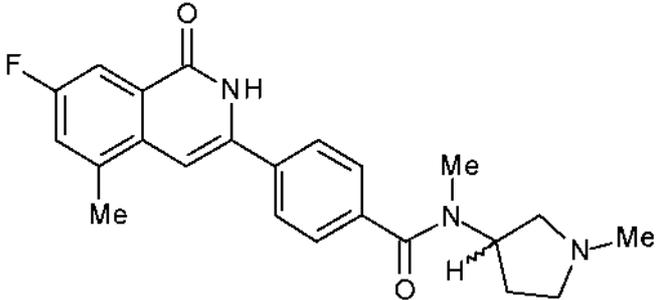
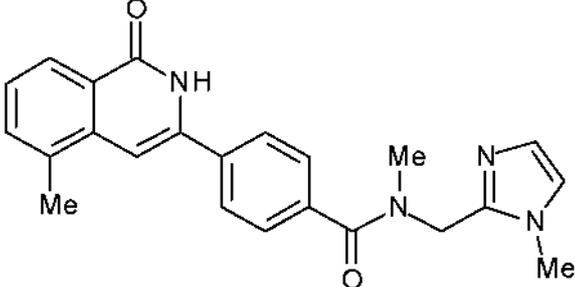
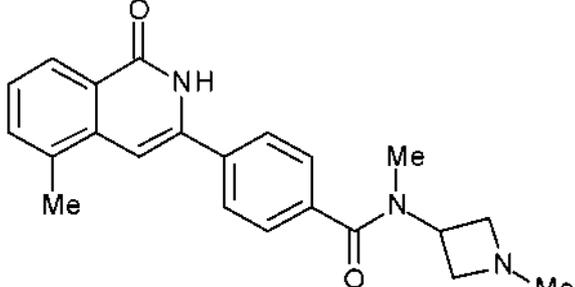
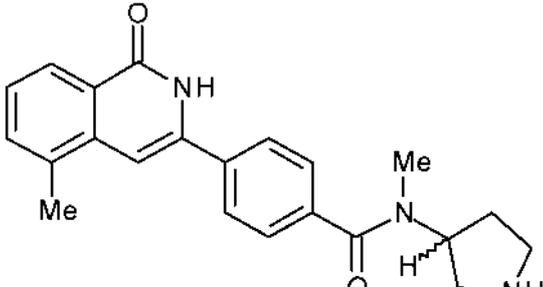
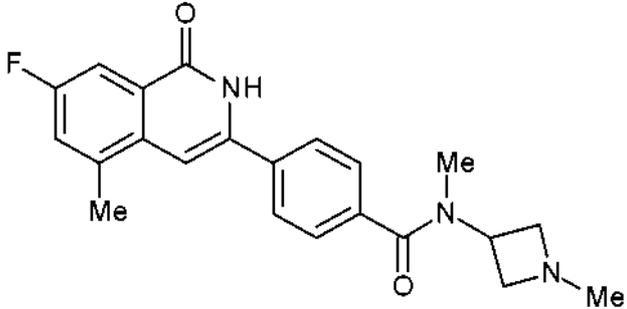
IQ-168	
IQ-169	
IQ-170	
IQ-171	
IQ-172	
IQ-173	
IQ-174	

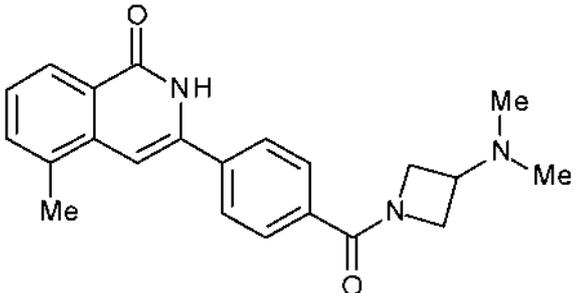
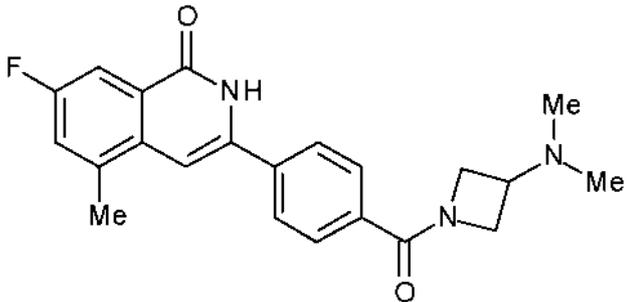
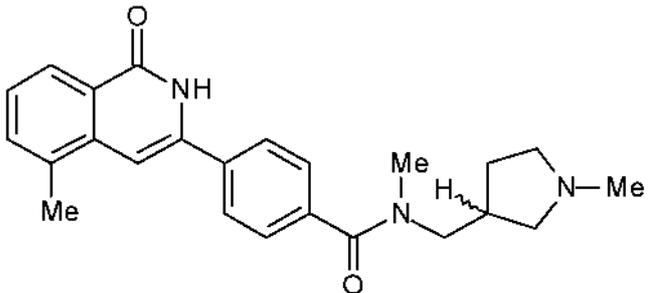
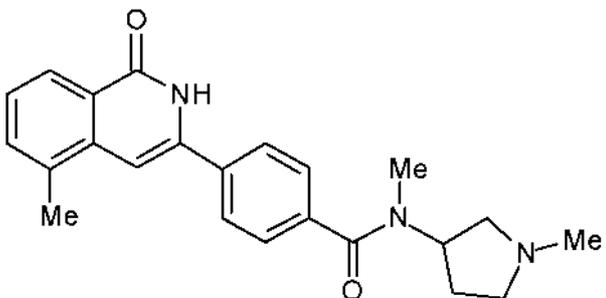
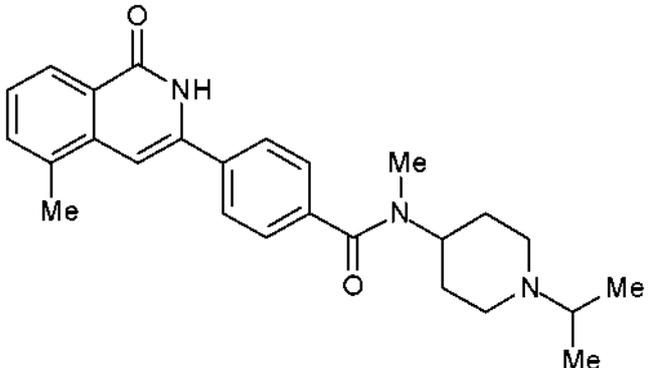
IQ-175	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CC(=O)N4CCN(C)CC4</chem>
IQ-176	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CC(=O)N(C)C4CCN(C)CC4</chem>
IQ-177	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CCN4CNC4</chem>
IQ-178	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(=O)[nH]c12C=Cc3ccc(cc3)CCN4CNC4</chem>
IQ-179	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CCN4C=NC5=CC=CC=C45</chem>
IQ-180	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=Cc3ccc(cc3)CCn4cnc4</chem>

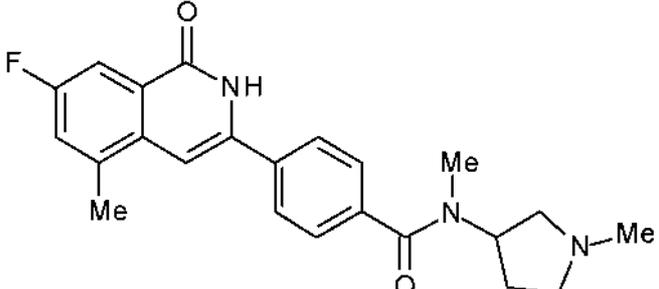
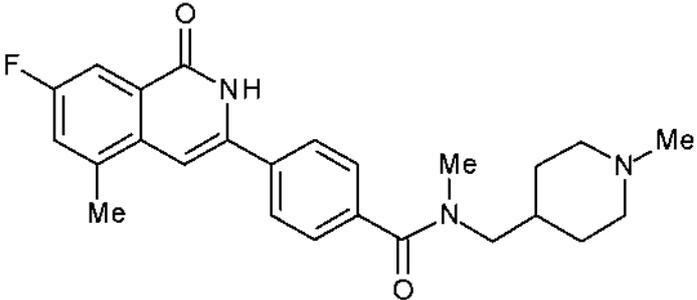
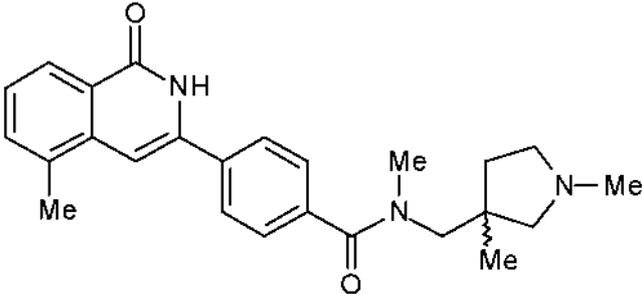
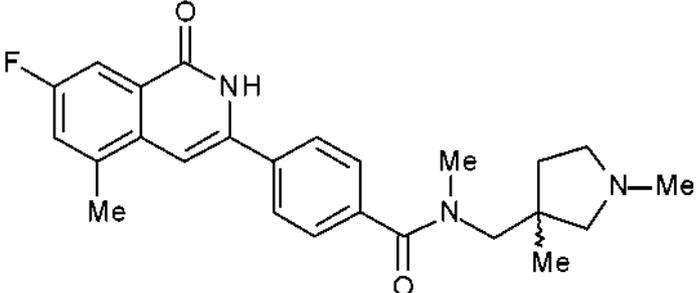
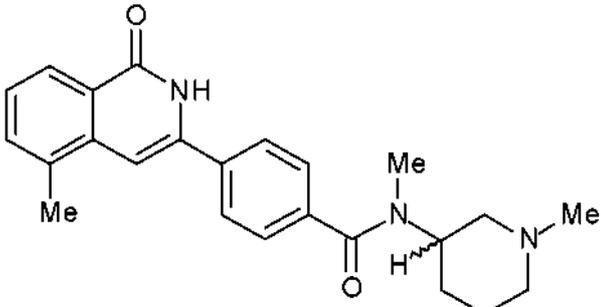
IQ-181	
IQ-182	
IQ-183	
IQ-184	
IQ-185	
IQ-186	

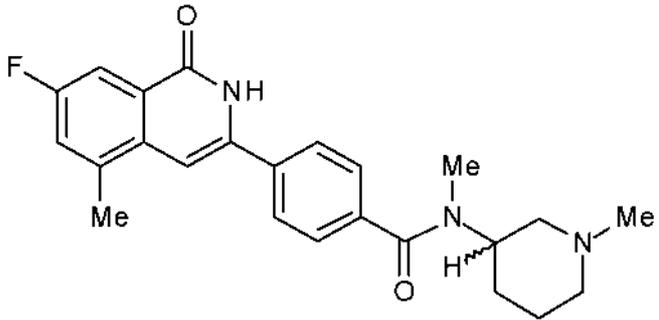
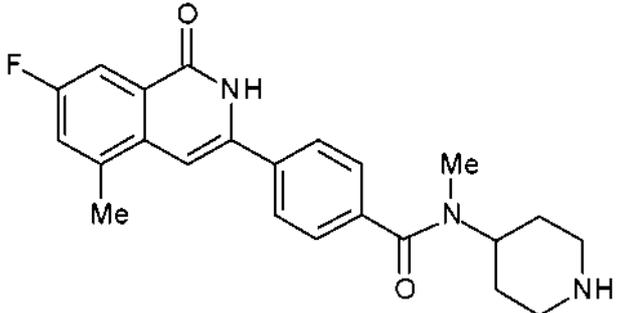
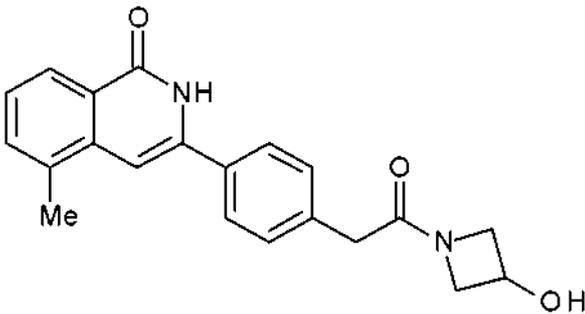
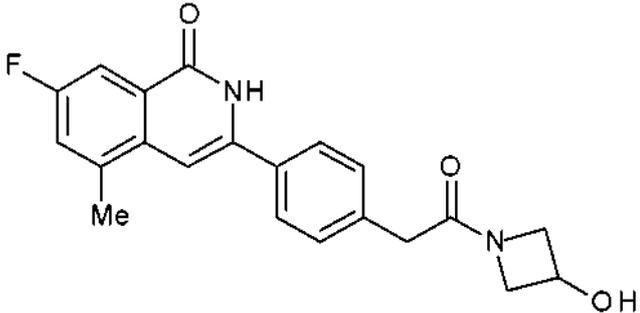
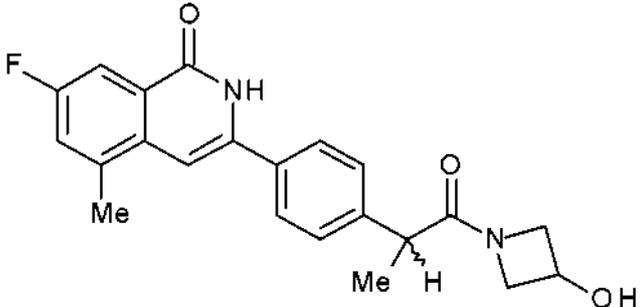
IQ-187	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N(CCCOC)CCOC</chem>
IQ-188	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N1CC(O)C1</chem>
IQ-189	 <chem>Cc1cc(F)ccc1C(=O)[nH]2c3ccc(cc3)C(=O)N(C)CC2C(=O)c4ccc(cc4)N1CCN(C)CC1</chem>
IQ-190	 <chem>Cc1cc(F)cc(c1)C(=O)[nH]2c3ccc(cc3)C(=O)N(C)CC2C(=O)c4ccc(cc4)N1CCN(C)CC1</chem>
IQ-191	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N(CCO)CO</chem>

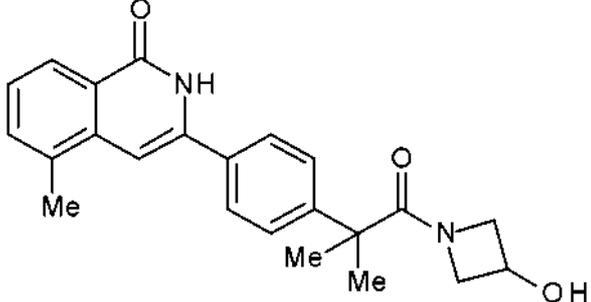
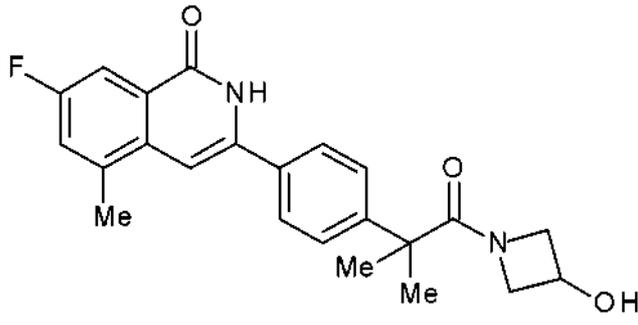
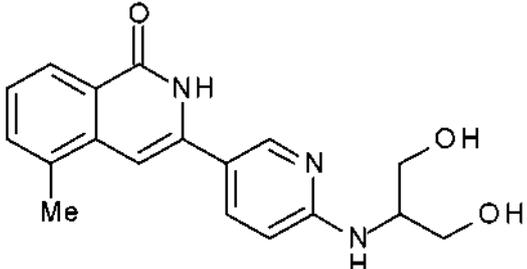
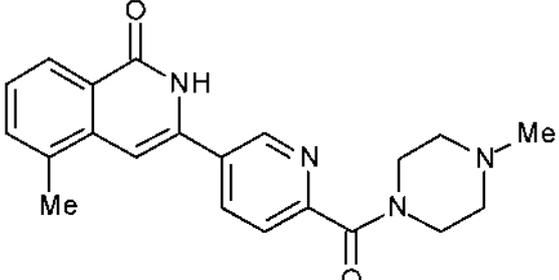
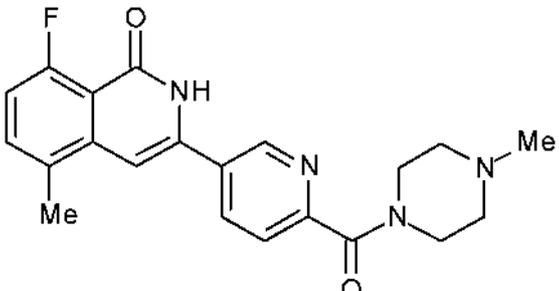
IQ-192	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N4CCN(CC4)CCO</chem>
IQ-193	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N4CCN(CC4)CCO</chem>
IQ-194	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3cc(F)c(F)c3N4CCO4</chem>
IQ-195	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N(C)C4CCN(C)CC4</chem>
IQ-196	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)c3ccc(cc3)C(=O)N(C)C4CCN(C)CC4</chem>

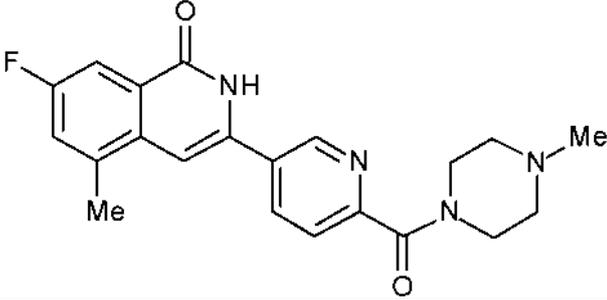
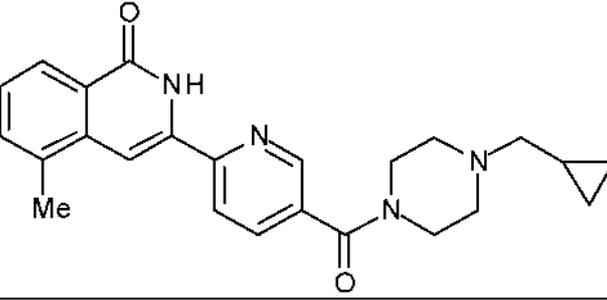
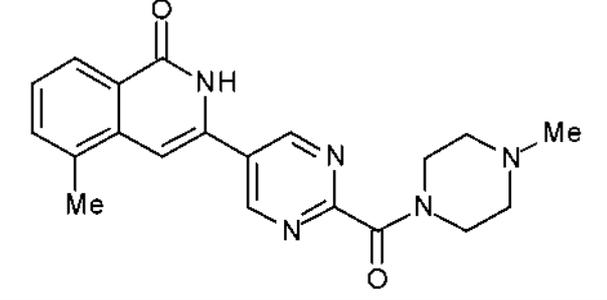
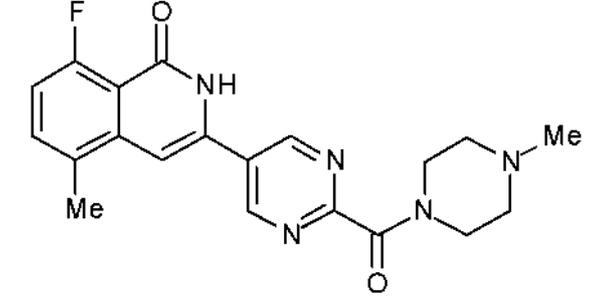
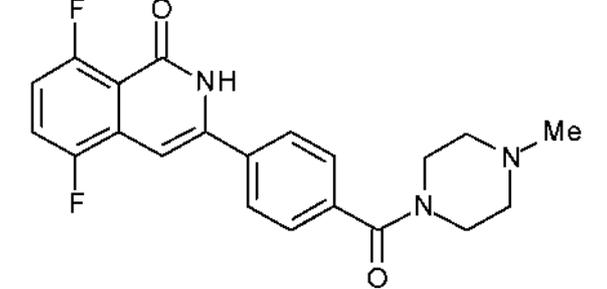
IQ-197	 <chem>CN1CC[C@H](C1)N(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3cc(F)c(C)c(=O)[nH]3</chem>
IQ-198	 <chem>CN1C=CN1CN(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3cccc(C)c3=O</chem>
IQ-199	 <chem>CN1CC[C@H](C1)N(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3cccc(C)c3=O</chem>
IQ-200	 <chem>CN1CC[C@H](C1)N(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3cccc(C)c3=O</chem>
IQ-201	 <chem>CN1CC[C@H](C1)N(C)C(=O)c2ccc(cc2)c3cc(F)c(C)c(=O)[nH]3</chem>

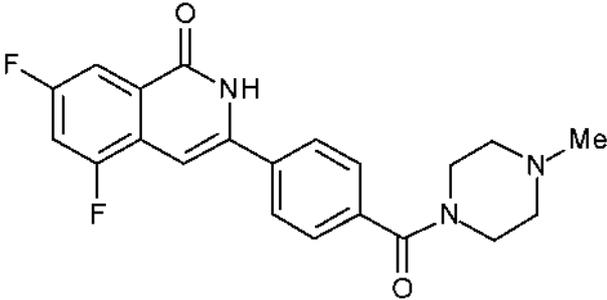
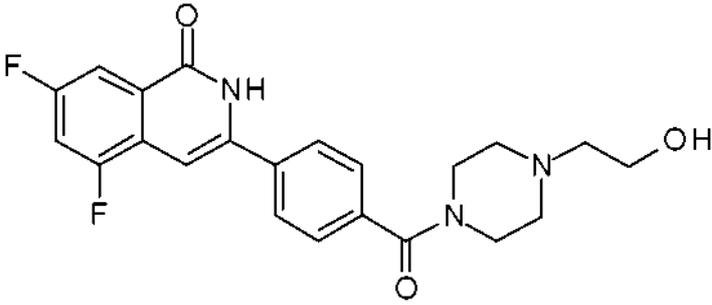
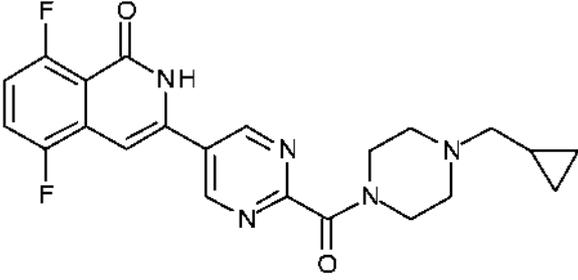
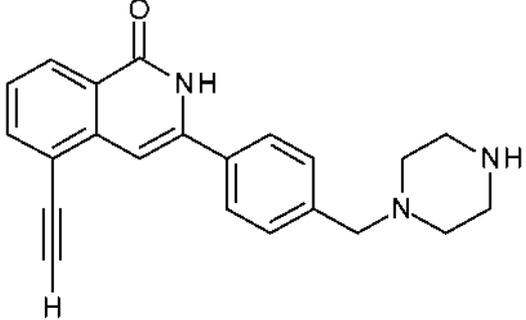
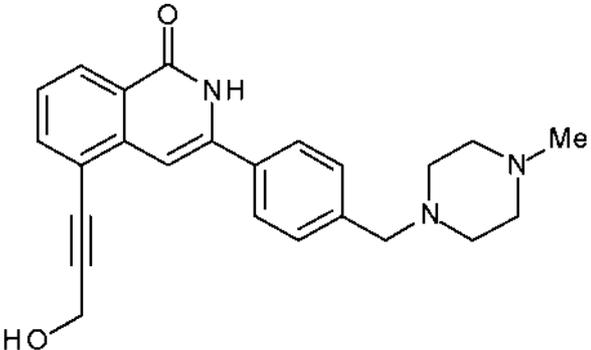
IQ-202	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C(C)CC4</chem>
IQ-203	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(=O)[nH]c12C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C(C)CC4</chem>
IQ-204	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N(C)CC4CCN(C)C4</chem>
IQ-205	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N(C)C4CCN(C)C4</chem>
IQ-206	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N(C)C4CCN(C)CC4</chem>

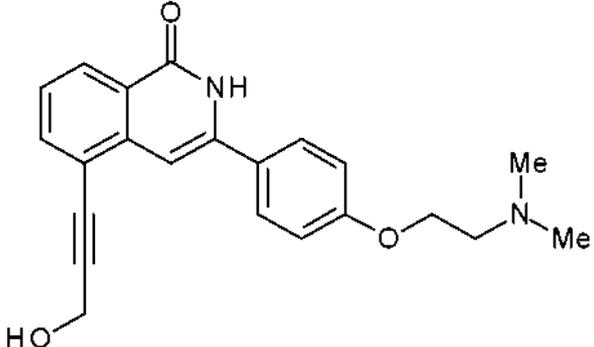
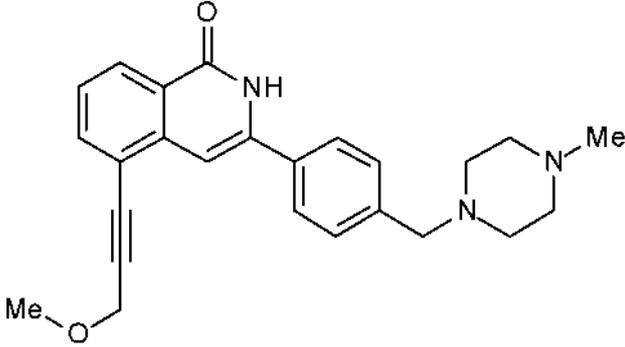
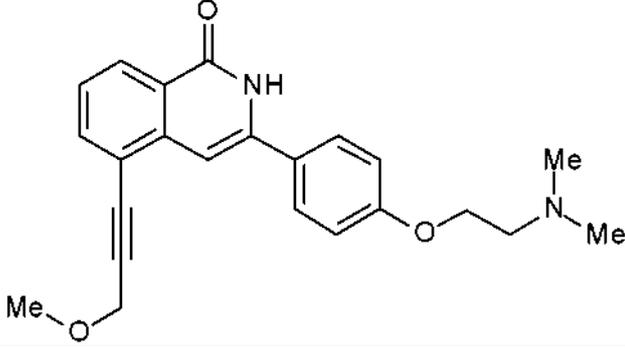
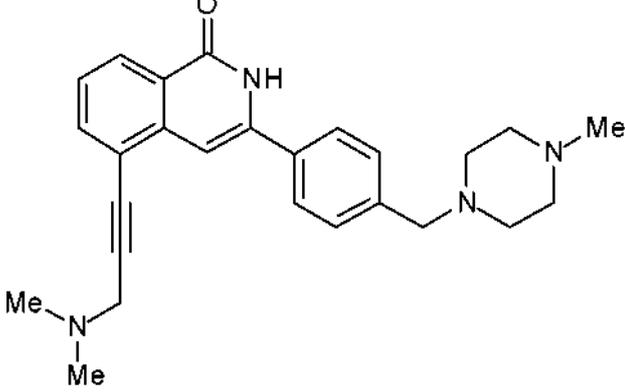
IQ-207	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]2C=Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)C4CCCN4C</chem>
IQ-208	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]2C=Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)CC4CCN(C)CC4</chem>
IQ-209	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]2C=Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)C[C@@H]4CCN(C)C4</chem>
IQ-210	 <chem>Cc1c(F)c2c(c1)c(=O)[nH]2C=Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)C[C@@H]4CCN(C)C4</chem>
IQ-211	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]2C=Cc3ccc(cc3)C(=O)N(C)C[C@@H]4CCN(C)CC4</chem>

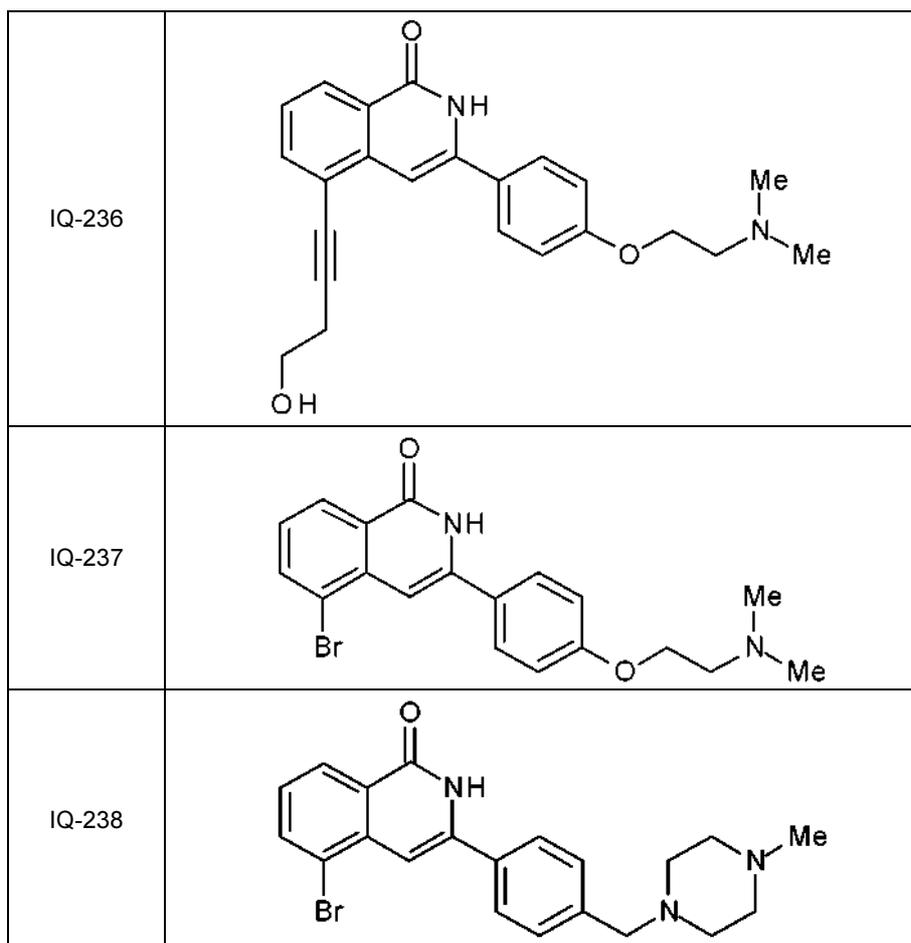
IQ-212	 <chem>CN1CCN(C)CC1C(=O)c2ccc(cc2)c3cc(F)c(C)cn3C=O</chem>
IQ-213	 <chem>CN1CCNCC1C(=O)c2ccc(cc2)c3cc(F)c(C)cn3C=O</chem>
IQ-214	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCc3ccc(cc3)C(=O)N4C=CN4O</chem>
IQ-215	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCc3ccc(cc3)C(=O)N4C=CN4O</chem>
IQ-216	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCC(C)C(=O)N4C=CN4O</chem>

IQ-217	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=C(C(C)N)C3CO</chem>
IQ-218	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(=O)[nH]c12C3=CC=C(C(C)N)C3CO</chem>
IQ-219	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=NC=C3NCCO</chem>
IQ-220	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C3=CC=NC=C3C(=O)N4CCN(C)CC4</chem>
IQ-221	 <chem>Cc1cc(F)cc2c(=O)[nH]c12C3=CC=NC=C3C(=O)N4CCN(C)CC4</chem>

IQ-222	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cccnc2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)C)C(=O)N</chem>
IQ-223	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cccnc2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)C)C(=O)N</chem>
IQ-224	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cncn2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)C)C(=O)N</chem>
IQ-225	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cncn2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)C)C(=O)N</chem>
IQ-226	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=C(C=C4)C)C(=O)N</chem>

IQ-227	 <chem>CN1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(F)c(F)cc43)CC1</chem>
IQ-228	 <chem>OCCN1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(F)c(F)cc43)CC1</chem>
IQ-229	 <chem>C1CC1CN(C(=O)c2ccnnc2c3c[nH]c(=O)c4cc(F)c(F)cc43)CC1</chem>
IQ-230	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(F)c(F)cc43</chem>
IQ-231	 <chem>CN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(CO)ccc43</chem>

IQ-232	 <chem>CN(C)COc1ccc(cc1)/C=C/C#CC2=CC=C3C(=O)NC(=O)C=C32</chem>
IQ-233	 <chem>CN(C)CNCCc1ccc(cc1)/C=C/C#CC2=CC=C3C(=O)NC(=O)C=C32CO</chem>
IQ-234	 <chem>CN(C)COc1ccc(cc1)/C=C/C#CC2=CC=C3C(=O)NC(=O)C=C32CO</chem>
IQ-235	 <chem>CN(C)CNCCc1ccc(cc1)/C=C/C#CC2=CC=C3C(=O)NC(=O)C=C32N(C)C</chem>



### Combinaciones

5 Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, pueden proporcionarse en combinación en una realización individual. Por el contrario, diversas características de la invención, que se describen, para mayor brevedad, en el contexto de una realización individual, pueden proporcionarse de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones se refieren a los grupos químicos representados por variables (por ejemplo, W, X, Y, Z, -R<sup>W</sup>, -R<sup>X</sup>, -R<sup>Y</sup>, -R<sup>Z</sup>, -R<sup>WWW</sup>, -R<sup>XX</sup>, -R<sup>YY</sup>, -R<sup>ZZ</sup>, -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -L<sup>3P</sup>, -L<sup>3PL</sup>, -L<sup>3PR1</sup>, -L<sup>3PR2</sup>, -L<sup>3PR3</sup>, -L<sup>3PR4</sup>, -R<sup>3N</sup>, -R<sup>A</sup>, -R<sup>A1</sup>, -R<sup>A2</sup>, -R<sup>A3</sup>, -R<sup>A4</sup>, -R<sup>A5</sup>, -L<sup>A</sup>, -R<sup>S1</sup>, -R<sup>S2C</sup>, -R<sup>S3C</sup>, -R<sup>SN</sup>, -L<sup>T</sup>, -R<sup>TT</sup>, -R<sup>TTT</sup>, -R<sup>TN</sup>, -R<sup>TM</sup>, -R<sup>TMM</sup>, -R<sup>B</sup>, -R<sup>B1</sup>, -R<sup>B2</sup>, -L<sup>B</sup>, -R<sup>BB</sup>, -NR<sup>CD</sup>, -NR<sup>C1D1</sup>, -NR<sup>C2D2</sup>, -NR<sup>C3D3</sup>, -NR<sup>C4D4</sup>, -NR<sup>C5D5</sup>, -R<sup>NC</sup>, -R<sup>NN</sup>, -L<sup>Q</sup>, -R<sup>QQ</sup>, -R<sup>QN</sup>, -R<sup>QM</sup>, -R<sup>QMM</sup>, -R<sup>H</sup>, -L<sup>H</sup>, -R<sup>HH</sup>, -R<sup>HN</sup>, -R<sup>HM</sup>, -R<sup>HMM</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>5A</sup>, -R<sup>5B</sup>, -R<sup>5C</sup>, -R<sup>5D</sup>, -L<sup>Q</sup>, -R<sup>QQ</sup>, -R<sup>QN</sup>, -R<sup>QM</sup>, -R<sup>QMM</sup>, -R<sup>H</sup>, -L<sup>H</sup>, -R<sup>HH</sup>, -R<sup>HN</sup>, -R<sup>HM</sup>, -R<sup>HMM</sup>, -R<sup>5</sup>, -R<sup>5A</sup>, -R<sup>5B</sup>, -R<sup>5C</sup>, -R<sup>5D</sup>, -R<sup>5E</sup>, -R<sup>5EE</sup>, -R<sup>5EEE</sup>, -R<sup>4</sup>, -R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup>, -R<sup>8</sup>, etc.) se abarcan específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento como si cada combinación se desvelara individual y explícitamente, en la medida en que tales combinaciones abarquen compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar en cuanto a actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también se incluyen específicamente en la presente invención y se desvelan en el presente documento como si cada una de estas subcombinaciones de grupos químicos estuviera individual y explícitamente desvelada en el presente documento.

### Formas sustancialmente purificadas

25 También se describen en el presente documento compuestos IQ, como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

En una realización, el compuesto está en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

30 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza de menos del 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en

peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

5 A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, un estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

15 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente libre de contaminantes en la que los contaminantes no representan más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

20 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, otros distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y el otro enantiómero.

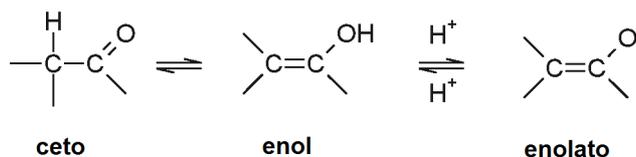
25 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza óptica de al menos 60 % (es decir, el 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y el 40 % es el estereoisómero o estereoisómeros o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 %, por ejemplo, al menos el 80 %, por ejemplo, al menos el 90 %, por ejemplo, al menos el 95 %, por ejemplo, al menos el 97 %, por ejemplo, al menos el 98 %, por ejemplo, al menos el 99 %.

### Isómeros

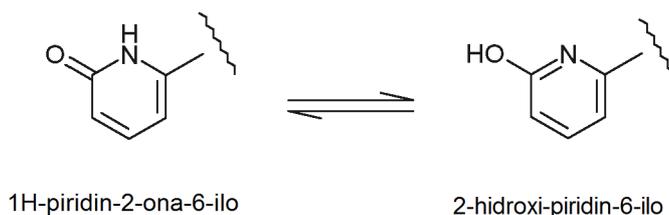
30 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atropicales, estereoisómeras, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitarse a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-) formas de ceto, enol y enolato; formas syn y anti formas sinclinales y anticlinales; formas  $\alpha$ - y  $\beta$ ; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, torsión, sobre y media silla; y combinaciones de los mismos, denominados colectivamente en lo sucesivo en el presente documento como isómeros" (o "formas isoméricas").

40 Obsérvese que, a excepción de lo que se discute más adelante para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usan en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi,  $-\text{OCH}_3$ , no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . De manera similar, una referencia al ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir bien formas estructuralmente isoméricas que caen dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-7}$  incluye n-propilo e isopropilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

50 La anterior exclusión no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiatio y nitro/aci-nitro.



55 Por ejemplo, 1H-piridin-2-ona-5-ilo y 2-hidroxil-piridin-5-ilo (mostrado a continuación) son tautómeros entre sí. Una referencia en el presente documento a uno pretende incluir a ambos.



5 Nótese que son compuestos que se incluyen específicamente en el término "isómero" con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

10 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas tales formas isoméricas, que incluyen mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isómeras son o bien conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos descritos en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.

#### 15 Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al. Al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pág. 1-19.

20 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo,  $-\text{COOH}$  puede ser  $-\text{COO}^-$ ), después puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes alcalinotérreos, tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes, tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ).

25 Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

30 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo,  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), después puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

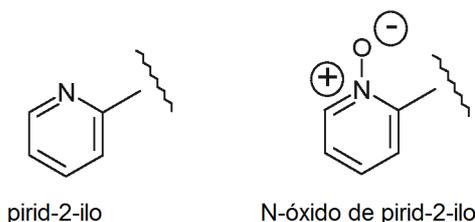
35 Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, gluheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

40

45 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas salinas del mismo.

#### N-óxidos

50 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un N-óxido correspondiente del compuesto. Por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo piridilo se puede preparar, purificar y/o manipular como el correspondiente N-óxido.



A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de N-óxido del mismo.

5

#### Hidratos y Solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, etc.

10

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de solvato e hidrato del mismo.

15

#### Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para hacer reversible un grupo funcional no reactivo, que de otro modo sería reactivo, en las condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o enmascarante o un grupo bloqueado o bloqueante). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; El grupo protector puede retirarse, usualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts, 4ª edición, John Wiley and Sons, 2006).

20

25

30

35

Una amplia variedad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" son ampliamente usados y bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, los cuales serían reactivos en condiciones especificadas, pueden ser derivatizados para hacer uno de los grupos funcionales "protegido" y, por tanto, no reactivo, en las condiciones especificadas; Así protegido, el compuesto se puede usar como un reactivo que tiene efectivamente sólo un grupo funcional reactivo. Después de completar la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido puede ser "desprotegido" para devolverlo a su funcionalidad original.

40

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butilico; un bencilo, bencilrido (difenilmetilo) o éter de tritilo (trifenilmetilo); un trimetilsililo o éter de t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

45

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte a un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

50

55

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxicarbonil amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxicarbonil amina (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxicarbonil amina (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxicarbonil amina (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratrilocarbonil amina (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxicarbonil amina (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxicarbonil amina (-NH-Troc), como una aliloxicarbonil amina (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxicarbonil amina (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O·).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster metílico; un t-butil ester); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de trialquilsilil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; o un éster de aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

5 Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

### Profármacos

10 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en la forma de un profármaco. El término profármaco, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades ventajosas de manipulación, administración o metabolismo.

15 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster lábil metabólicamente aceptable fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario.

20 También se activan algunos profármacos enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

### Síntesis química general

30 En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos IQ. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de manera conocida para facilitar la síntesis de compuestos adicionales descritos en el presente documento.

35 Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales comunes o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones de microondas se realizaron usando un CEM Discover. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando cartuchos de sílice Biotage® SNAP (KP-Sil) preenvasados. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando cartuchos Isolute® Flash SCX-2.

### Abreviaturas

40 APCI : ionización atmosférica a presión atmosférica.  
 BBr<sub>3</sub> : tribromuro de boro.  
 BINAP : 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.  
 45 Boc : *tert*-butiloxycarbonilo.  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : diclorometano.  
 CV: volumen de columna.  
 DEAD : dietilazodicarboxilato.  
 DIAD : azodicarboxilato de diisopropilo.  
 50 DIPEA: *N,N*-diisopropilamina  
 DMA : dimetil acetamida.  
 DMAP : 4-dimetilaminopiridina  
 DME : dimetoxietano.  
 DMF : *N,N*-dimetilformamida.  
 55 Dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno.  
 EDCl : 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.  
 ES : electronebulización.  
 EtOAc: acetato de etilo.  
 h : hora (s).  
 60 HATU: Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.  
 IPA : alcohol isopropílico.  
 LDA : diisopropilamida de litio.  
 MCPBA : Ácido meta-cloroperoxibenzoico  
 min : minuto(s).  
 65 Ms/mesilo: metano sulfonilo.  
 PFPA : anhídrido perfluoroftálico.

PPh<sub>3</sub> : trifenilfosfina.

PS : polímero compatible.

Py : piridina.

Fr: factor de retención.

5 Tr : tiempo de retención.

TA : temperatura ambiente.

SCX : intercambio catiónico fuerte

SEM : 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

10 TBAF : fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

TBDMS : *tert*-butildimetilsililo.

TBDPS : *tert*-butildifenilsililo.

TBTU : tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

TFA : ácido trifluoroacético.

15 THF : tetrahidrofurano.

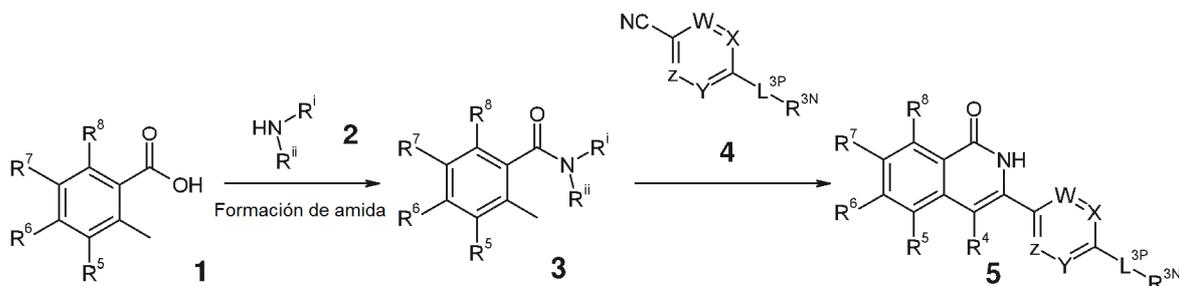
Ts/tosilo; 4-toluenosulfonilo.

Los métodos sintéticos generales para la síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **5** se ilustran a continuación:

Ruta 1: Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **5** a través de ciclación

20

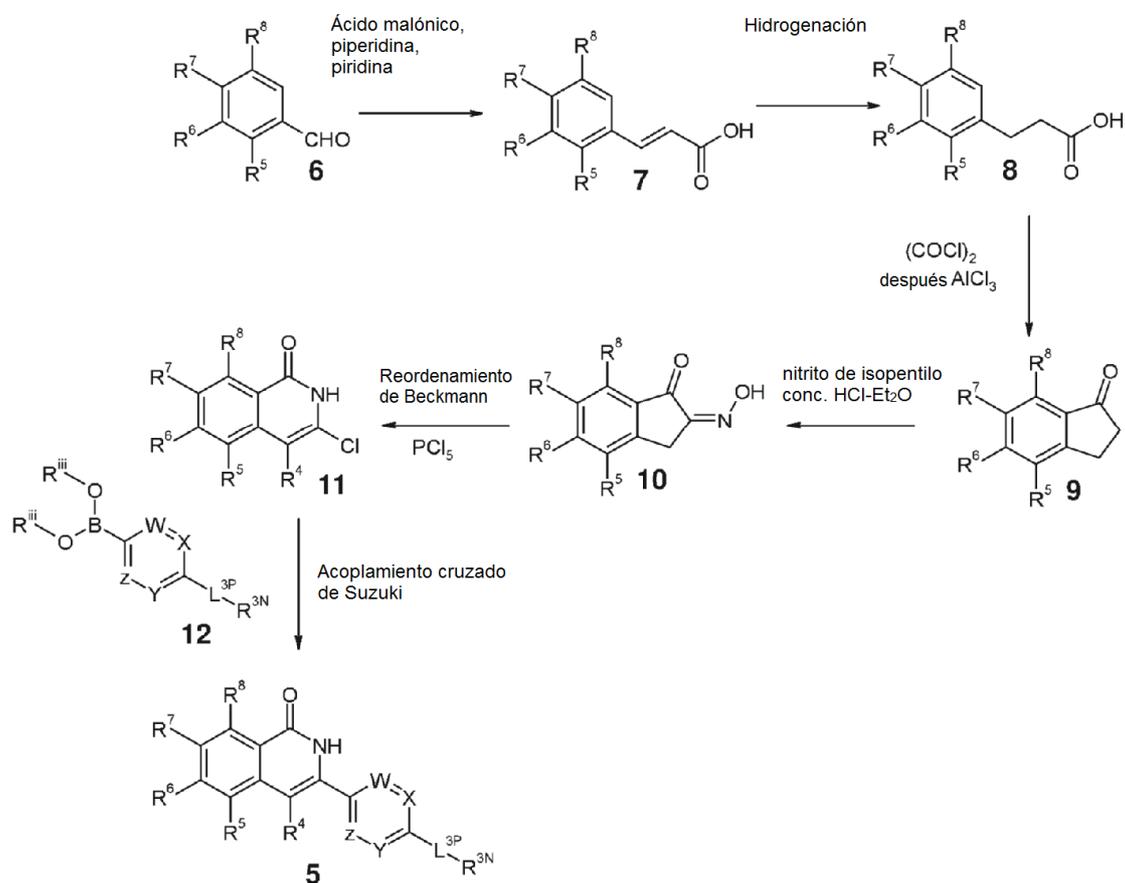
**Esquema 1**



25

Puede hacerse reaccionar el ácido **1** con la amina **2** (por ejemplo, *N,N*-dietilamina) para producir la amida **3**, ya sea utilizando procedimientos de acoplamiento de amina estándar (por ejemplo, EDCI, HATU, etc.) o convirtiendo el ácido **1** en el cloruro de ácido correspondiente (o anhídrido mixto) y haciéndola reaccionar con la amina **2** (véase, por ejemplo, Le et al., 2004). La 2-H-isoquinolin-1-ona **5** puede prepararse mediante la desprotonación in situ del derivado de 2-metil-benzamida **3** con una base adecuada (por ejemplo, *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, LDA, etc.) en THF (o disolvente aprótico adecuado similar) a -78 °C, después haciéndola reaccionar con el nitrilo **4** necesario (véase, por ejemplo, Hattori et al., 2006).

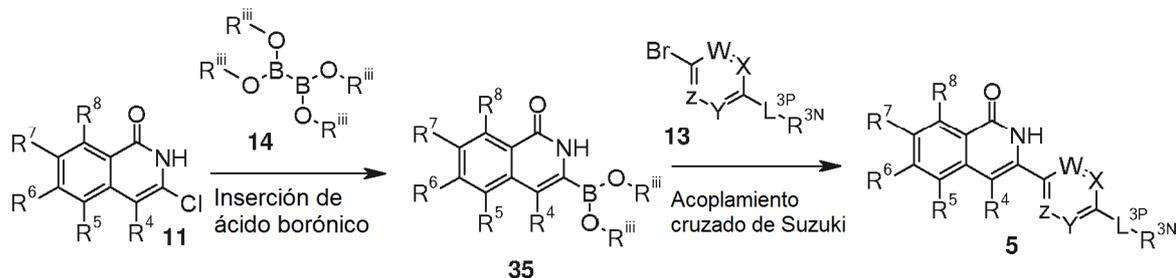
30

Ruta 2: Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas 5 a través de acoplamiento cruzado de organopaladio**Esquema 2**

- 5 La 2H-isoquinolin-1-ona **5** puede sintetizarse mediante un acoplamiento cruzado mediado con paladio a partir del haluro de arilo **11** correspondiente (por ejemplo, cloruro) y el ácido o éster borónico correspondiente (acoplamiento cruzado de Suzuki).

Ruta 2a: Síntesis alternativa de 2H-isoquinolin-1-onas 5 a través de acoplamiento cruzado de organopaladio

10

**Esquema 2a**

- 15 En una ruta alternativa, la 2H-isoquinolin-1-ona **5** puede sintetizarse mediante un acoplamiento cruzado mediado con paladio de los haluros de arilo o heteroarilo **13** correspondientes (por ejemplo, bromuro) y el éster borónico **35** correspondiente (acoplamiento cruzado de Suzuki). Se puede acceder al éster borónico **35** mediante un acoplamiento cruzado mediado con paladio de la 3-halo-2H-isoquinolin-1-ona **11** correspondiente (por ejemplo, cloruro) con un reactivo de diboro adecuado (por ejemplo, bis(pinacolato)diboro), y una fuente de paladio adecuado (por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, etc.).

20

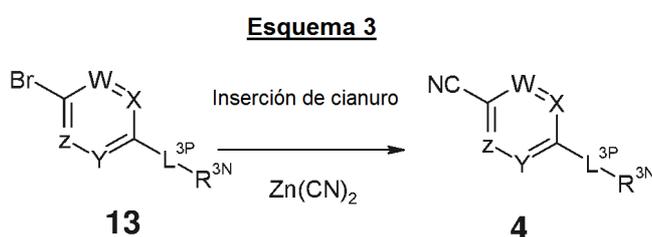
Para el acoplamiento cruzado de Suzuki, 3-halo-2H-isoquinolin-1-ona **11** (por ejemplo cloruro) puede hacerse reaccionar con un ácido o éster borónico **12** adecuado en presencia de una base adecuada (por ejemplo,  $K_2CO_3$ ,  $NaOt-Bu$ ,  $K_3PO_4$ , etc.), una fuente de paladio adecuada (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , etc.) y un ligando (por ejemplo,  $P(t-Bu)_3$ , BINAP, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DME, DCE, tolueno, etc.).

La 3-cloro-2H-isoquinolin-1-ona **11** puede sintetizarse a partir de indan-1,2-diona 2-oxima **10** (véase, por ejemplo, Merchant et al., 1984) a través del reordenamiento de Beckmann seguido de tratamiento con  $PCl_5$ .

Puede accederse a indan-1,2-diona 2-oxima **10** de fuentes comerciales o prepararse de indanonas **9** disponibles comercialmente por nitrosación o del aldehído **6** a través de la extensión de la cadena, ciclación y nitrosación (véase, por ejemplo, Musso et al., 2003).

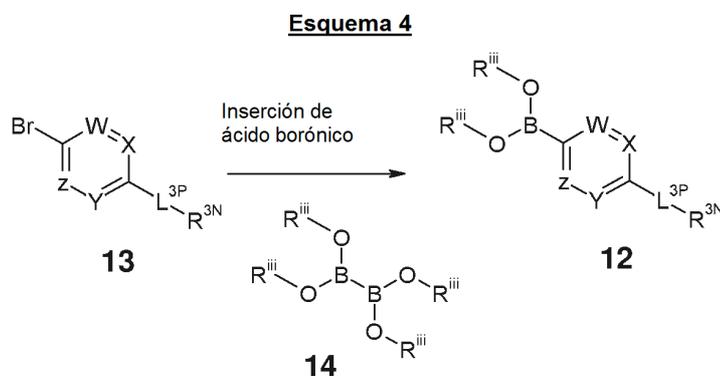
Se ilustran a continuación los métodos sintéticos generales para la síntesis de intermedios de nitrilo **4** e intermedios de ácido borónico o éster borónico **12**:

Síntesis de nitrilo de arilo **4** a partir del bromuro de arilo **13**

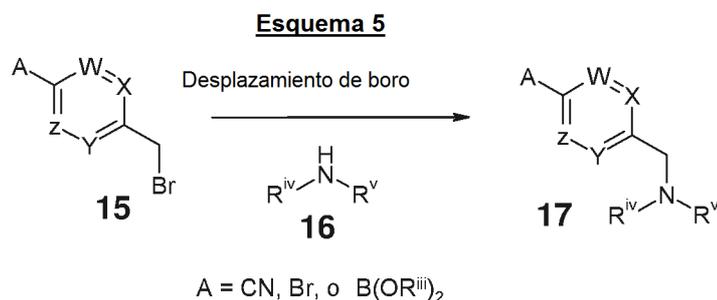


Puede accederse al nitrilo **4** mediante una inserción de cianuro mediada con paladio a partir del haluro de carboarilo o heteroarilo **13** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) con una fuente de cianuro por ejemplo,  $Zn(CN)_2$ ,  $Cu(CN)_2$ , y una fuente de paladio adecuada (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, etc.).

Síntesis del intermedio de ácido borónico o éster borónico **12** a partir del haluro de arilo **13**



Puede accederse al ácido o éster borónico **12** mediante un acoplamiento cruzado mediado con paladio a partir del haluro de arilo (heteroarilo) **13** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) con bis(pinacolato)diboro, y una fuente de paladio adecuada (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, etc.).

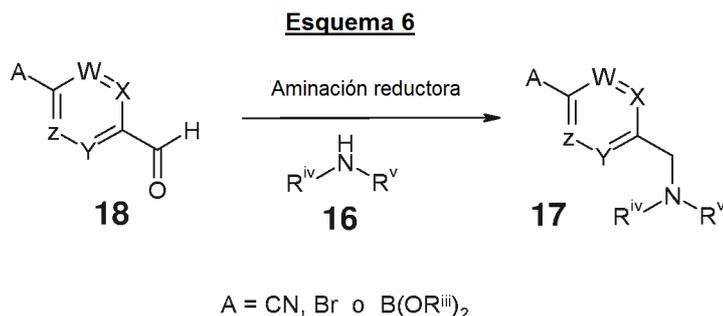
Síntesis de la amina 17 a partir del bromuro de alquilo 15

5 Puede accederse a la amina 17 mediante un desplazamiento de bromuro a partir del haluro 15 correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) y una amina 16 apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.).

10 Este método se ejemplifica en el Esquema 5 con bromuros de bencilo o heteroarilmetilo, pero se entiende que el mismo enfoque puede extenderse a otros ejemplos de A-aril-L<sup>3PR1</sup>-Br. Puede usarse el mismo método por cualquier amina 16 como se define en las reivindicaciones, que incluyen heterociclos aromáticos HNR<sup>C5</sup>R<sup>D5</sup> (por ejemplo, imidazol, pirazol, etc.).

Síntesis de la amina 17 a partir del aldehído 18

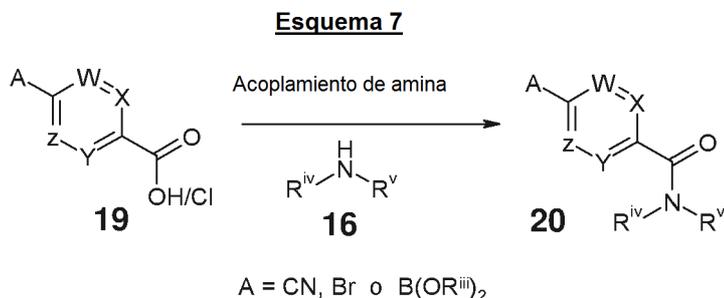
15



20 Puede accederse a la amina 17 mediante condiciones de aminación reductora estándar a partir del aldehído 18 correspondiente y una amina 16 apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, DCE etc.), con el uso de un reactivo de reducción estándar (por ejemplo, triacetoxi borohidruro sódico, borohidruro sódico, etc.).

Síntesis de la amida 20 a partir del ácido 19

25

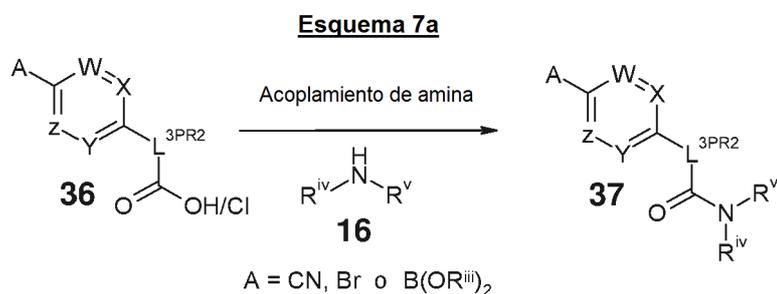


30 Puede accederse a la amida 20 mediante condiciones de acoplamiento de amina estándar a partir del ácido 19 correspondiente (o cloruro de ácido) y una amina 16 apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina estándar (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI etc.).

Como alternativa, puede accederse a la amida 20 mediante condiciones de acoplamiento de amina estándar a partir del cloruro de ácido 19 correspondiente y una amina 16 apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF,

DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.).

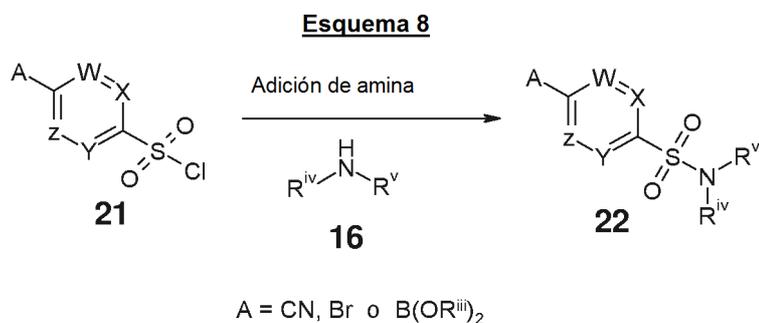
Síntesis de la amida **20** a partir del ácido **19**



5

Puede aplicarse el mismo método del Esquema 7 usando un ácido carboxílico **36** (o cloruro de ácido), con una amina **16**, para proporcionar la amida **37**.

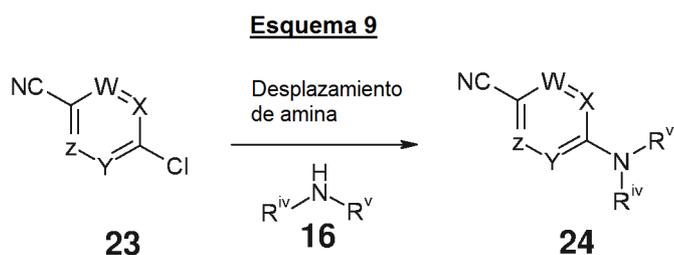
10 Síntesis de sulfonamida **22** a partir del cloruro de sulfonilo **21**



15

La sulfonamida **22** puede prepararse a partir del cloruro de sulfonilo **21** correspondiente y una amina **16** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.).

Síntesis de nitrilo de amino-heteroarilo a partir del nitrilo de halo-heteroarilo **23**



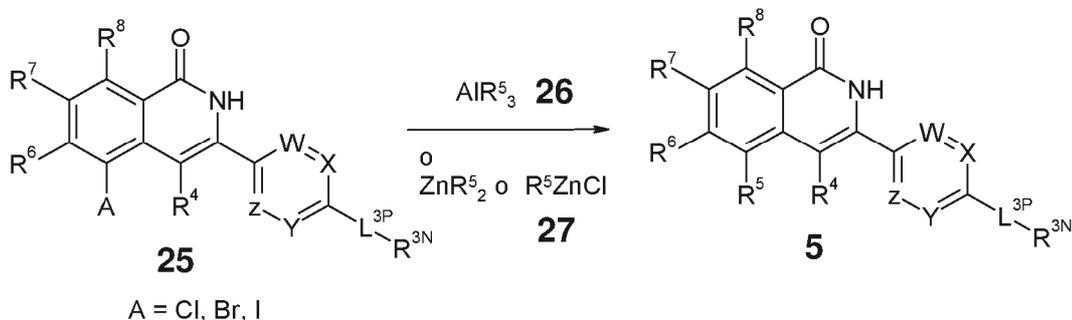
20

Puede hacerse reaccionar el halo-heteroarilo **23** con la amina **16** para producir amino-heteroarilo **24** (véase, por ejemplo, Nettekoven et al., 2006) ya sea con calentamiento en acetonitrilo (u otro disolvente adecuado) o por irradiación usando calentamiento con microondas en acetonitrilo (u otro disolvente adecuado).

25 Se ilustran a continuación los métodos sintéticos para la síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **5**:

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **5** a través de acoplamiento cruzado de organometálicos

**Esquema 10**

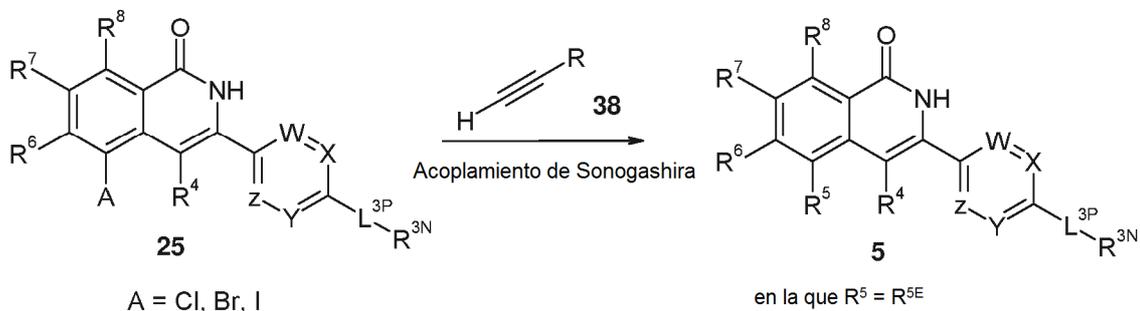


5 La 2H-isoquinolin-1-ona **5** puede sintetizarse mediante acoplamiento cruzado mediado con paladio de un haluro de arilo **25** y un reactivo de trialquilaluminio **26** adecuado (véase, por ejemplo, Molander et al., 2003) en presencia de una fuente de paladio adecuada (por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.) y CeCl<sub>3</sub> en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DME, DCE, tolueno, dioxano, etc.).

10 Puede hacerse reaccionar el haluro de arilo **25** con un haluro de organo-cinc o un compuesto de diorgano-cinc **27** adecuado (véase, por ejemplo, Hughes et al., 2007) en presencia de una fuente de paladio adecuada (por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.), un ligando (por ejemplo, P(t-Bu)<sub>3</sub>, BINAP, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DME, DCE, tolueno, dioxano, etc.).

15 Síntesis de 2H-isocruinolin-1-onas **5** a través de acoplamiento de Sonogashira

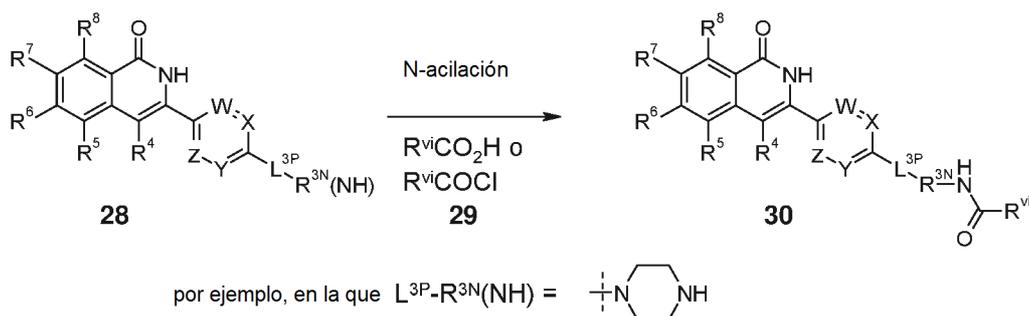
**Esquema 10a**



20 La 2H-isoquinolin-1-ona **5** puede sintetizarse mediante acoplamiento cruzado mediado con paladio/cobre (acoplamiento de Sonogashira) de un haluro de arilo **25** y un reactivo de alquínilo **38** adecuado en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA, trietilamina, pirrolidina, piperidina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc.), una fuente de paladio adecuada (por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.) y un ligando (por ejemplo, PPh<sub>3</sub>, P(t-Bu)<sub>3</sub>, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, dioxano, etc.).

25 Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **30** a través de N-acilación

**Esquema 11**

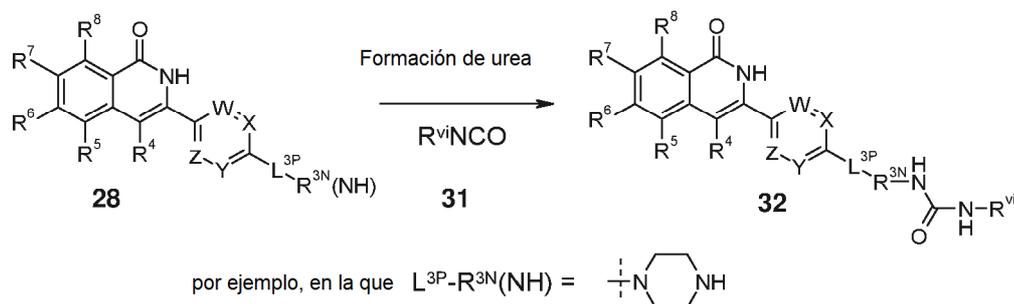


Puede accederse a la amida **30** mediante condiciones de acoplamiento de amina estándar a partir de la amina **28** correspondiente y un ácido **29** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina estándar (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI etc.).

5 Como alternativa, puede accederse a la amida **30** mediante condiciones de acoplamiento de amina estándar a partir de la amina **28** correspondiente y un cloruro de ácido **29** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.).

10 Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **32** a través de la formación de urea

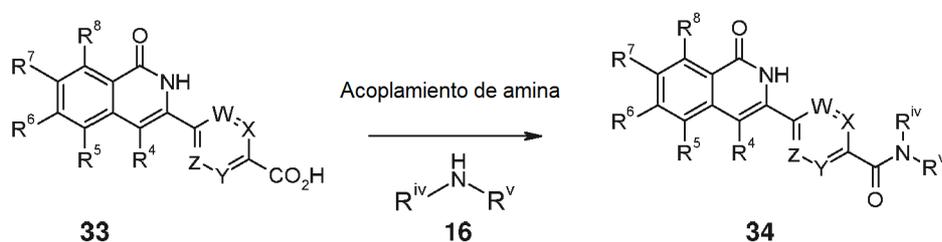
#### Esquema 12



15 Puede accederse a la urea **32** mediante condiciones de formación de urea estándar a partir de la amina **28** correspondiente y un isocianato **31** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.).

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **34** a través de N-acilación

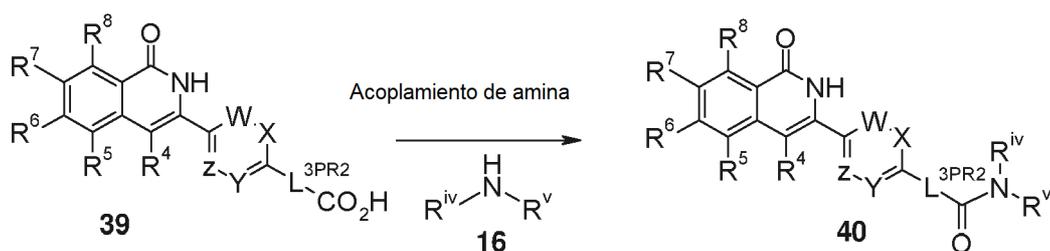
#### Esquema 13



20 Puede accederse a la amida **34** mediante condiciones de acoplamiento de amina estándar a partir del ácido **33** correspondiente y una amina **16** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et<sub>3</sub>N etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina estándar (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI etc.).

25 Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **40** a través de N-acilación

#### Esquema 13a



30 Puede aplicarse el mismo método del Esquema 13 usando un ácido carboxílico **39**, con una amina **16**, para proporcionar la amida **40**.

Composiciones

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto IQ, como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

Los compuestos IQ, como se describen en el presente documento, son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que se alivian por la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) y/o la inhibición de la señalización Wnt, como se describe en el presente documento.

Uso en métodos de inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.)

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición TNKS1 y/o TNKS2 en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

Un experto ordinario en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato inhibe o no PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.). Por ejemplo, se describen en el presente documento o son conocidos en la técnica ensayos adecuados.

En una realización, el método se realiza *in vitro*.

En una realización, el compuesto IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Puede tratarse cualquier tipo de célula, que incluye pero sin limitación, adiposa, pulmonar, gastrointestinal (que incluye, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaria), ovárica, prostática, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, pancreática, cerebral y de la piel.

Por ejemplo, puede cultivarse una muestra de células *in vitro* y poner en contacto un compuesto con dichas células, y se observa el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se descubre que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, éste puede usarse como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente que tiene células del mismo tipo celular.

Uso en métodos de inhibición de señalización Wnt

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la señalización Wnt en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

Un experto ordinario en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato o no inhibe la señalización Wnt. Por ejemplo, se describen en el presente documento o se conocen en la técnica ensayos adecuados.

En una realización, el método se realiza *in vitro*.

En una realización, el compuesto IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

Los compuestos IQ descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

También se describe en el presente documento un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), de inhibición de la progresión celular, de promoción de la apoptosis o

una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

5 En una realización, el método es un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método se realiza *in vitro*.

10 En una realización, el método se realiza *in vivo*.

En una realización, el compuesto IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

15 Puede tratarse cualquier tipo de célula, que incluye pero sin limitación, pulmonar, gastrointestinal (que incluye, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaria), ovárica, prostática, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, pancreática, cerebral y de la piel.

20 Un experto ordinario en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, los ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular se describen en el presente documento.

25 Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) puede cultivarse *in vitro* y ponerse en contacto un compuesto con dichas células y observarse el efecto del compuesto en esas células. Como ejemplo de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se descubre que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, éste puede usarse como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente que tiene células del mismo tipo celular.

30 Uso en métodos de terapia

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

35 Uso en la fabricación de medicamentos

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

40 En una realización, el medicamento comprende el compuesto IQ.

Métodos de tratamiento

45 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Trastornos tratados – Trastornos aliviados mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.)

50 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se alivia mediante la inhibición de PARP.

55 En una realización (por ejemplo, de uso de métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se alivia mediante la inhibición de TNKS1 y/o TNKS2.

Trastornos tratados – Afecciones proliferativas

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de: una afección proliferativa.

65 La expresión "afección proliferativa", como se usa en el presente documento, se refiere a la proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no son deseadas, tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico.

5 En una realización, el tratamiento es un tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por proliferación celular benigna, pre-maligna o maligna, que incluye por ejemplo: neoplasias, hiperplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocoma, osteoma), cánceres (véase a continuación), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación celular de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis después de angioplastia.

Trastornos tratados - Cáncer

10 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer caracterizado por, o caracterizado adicionalmente por, células cancerígenas que sobreexpresan PARP.

15 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer caracterizado por, o caracterizado adicionalmente por, células cancerígenas que sobreexpresan TNKS1 y/o TNKS2.

20 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de hueso, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, cáncer de cabeza, cáncer de cuello), cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

25 En una realización, el tratamiento es tratamiento de:

- 30 un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales como el adenocarcinoma de colon y el adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);
- 35 un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett;
- un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica;
- un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma;
- un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; Keratocanthoma; cáncer tiroideo folicular; o el sarcoma de Kaposi.

40 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de tumor sólido.

45 En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de cabeza y cáncer de cuello; cáncer del sistema nervioso; cáncer de pulmón/mediastino; cáncer de mama; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de las vías biliares; cáncer de páncreas; cáncer de intestino delgado; cáncer de intestino grueso; cáncer ginecológico; cáncer genito-urinario; cáncer de la glándula tiroides; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de piel; sarcoma óseo; sarcoma de tejidos blandos; malignidad pediátrica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma; leucemia; o metástasis de un sitio primario desconocido.

50 En una realización, el tratamiento es tratamiento de metástasis del cáncer.

En una realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, células madre cancerígenas.

55 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen incluyendo pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de las células cancerígenas a otras partes del cuerpo), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales en las estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos discutidos en el presente documento.

Trastornos tratados – Indicaciones no de cáncer relacionadas con la inhibición de tanquirasa

65 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno neurodegenerativo, tal como esclerosis múltiple (EM); un trastorno neurológico asociado a desmielinización; encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal;

leucomalacia periventricular (LPV) neonatal; una patología relacionada con el corazón, tal como infarto de miocardio; daño cardíaco (por ejemplo, para reparar el daño cardíaco); una enfermedad infecciosa, tal como una patología relacionada con el virus del herpes simple (VHS); una patología relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB); una enfermedad metabólica, tal como una enfermedad metabólica en la que la captación de glucosa es disfuncional, tal como diabetes, tal como diabetes tipo 2; o fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar).

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: un trastorno neurodegenerativo, tal como esclerosis múltiple (EM); encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal; leucomalacia periventricular (LPV) neonatal; una patología relacionada con el corazón, tal como infarto de miocardio; una patología relacionada con el virus del herpes simple (VHS); una patología relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB); o una enfermedad metabólica tal como la diabetes tipo 2.

#### Trastorno tratado – Indicaciones no de cáncer relacionadas con la señalización Wnt

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; enfermedad de la piel Dupuytren; agenesia dental; defectos vasculares en el ojo; síndrome de osteoperosis-pseudoglioma (OPPG); vitreorretinopatía exudativa; vitreorretinopatía exudativa familiar; angiogénesis retiniana; esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; cambio del sexo XX; regresión y virilización del ducto mülleriano; síndrome de SERKAL; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de Van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onquio-dérmica; diabetes tipo 2; obesidad; obesidad de inicio temprano; una nefropatía, tal como una nefropatía asociada al VIH; enfermedad coronaria temprana; defectos de densidad ósea; síndrome de tetra-amelia; malformación de mano dividida/pie dividido; duplicación caudal; síndrome de Fuhrmann; displasia odonto-onquio-dérmica; displasia esquelética; hipoplasia dérmica focal; anoniquia autosómica recesiva; o defectos del tubo neural.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de la piel Dupuytren; agenesia dental; vitreorretinopatía exudativa; esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; cambio de sexo XX; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onquio-dérmica; obesidad de inicio temprano; o una nefropatía, tal como una nefropatía asociada al VIH.

#### Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratar un trastorno, se refiere generalmente al tratamiento de un ser humano o animal o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se consigue el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso del trastorno, e incluye una reducción en la velocidad del progreso, un alto en la velocidad del progreso, alivio de síntomas del trastorno, alivio del trastorno y cura del trastorno. También se incluye el tratamiento como una medición profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado el trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, se abarca mediante el término "tratamiento."

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, reducción de la incidencia del cáncer, alivio de los síntomas del cáncer, etc.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

#### Terapias de combinación

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, en combinación con otros agentes. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, que incluyen, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación; terapia fotodinámica; terapia genética y dietas controladas.

También se describe en el presente documento es un compuesto como se describe en el presente documento, junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

La combinación particular sería a discreción del médico que seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación conocidos por un médico experto.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más de otros agentes) pueden administrarse simultánea o secuencialmente y pueden administrarse en programas de dosis individualmente variables

y por vías diferentes. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes se pueden administrar a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de separación o incluso periodos más largos cuando sea necesario), siendo el régimen de dosificación preciso proporcional a las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

5 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más de otros agentes) pueden formularse juntos en una única forma de dosificación, o alternativamente, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

10 Ejemplos de agentes/terapias adicionales que pueden coadministrarse/combinarse con el tratamiento con los compuestos IQ descritos en el presente documento incluyen los siguientes: antimetabolitos; agentes alquilantes; venenos del husillo; inhibidores de topoisomerasa; agentes aglutinantes de ADN; inhibidores de quinasa; anticuerpos terapéuticos; inhibidores de PARP; inhibidores del metabolismo NAD; inhibidores metabólicos; agentes dirigidos; agentes endocrinos; etc.

#### 15 Otros usos

Los compuestos IQ descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para inhibir PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.), para inhibir la señalización Wnt, etc.

20 Los compuestos IQ descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un huésped candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

25 Los compuestos IQ descritos en el presente documento también pueden usarse como un estándar, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.), otros inhibidores de la señalización Wnt, etc.

#### 30 Kits

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto IQ como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto IQ como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o composición.

35 Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

#### 40 Rutas de administración

El compuesto IQ o la composición farmacéutica que comprende el compuesto IQ puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta de administración conveniente, ya sea sistémicamente/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

45 Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmico (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, emplaste, etc.); transmucosal (que incluyen incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplaste, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverización nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, por inyección, que incluyen subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implantación de un depósito o depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

#### 55 El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un ave), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), un ovino (por ejemplo, una oveja), un bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o un mono), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un mono, (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

65

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

#### Formulaciones

5 Aunque es posible administrar un compuesto IQ solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

15 Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos de fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto IQ, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del ámbito de un juicio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en (por ejemplo, seres humanos) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

25 Los vehículos, diluyentes, excipientes adecuados, etc. pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

30 Las formulaciones pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el compuesto con vehículos (por ejemplo, portadores líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y después moldeando el producto, si es necesario.

35 La formulación puede prepararse para proporcionar liberación rápida y lenta; liberación inmediata, retardada, sincronizada o sostenida; o una combinación de las mismas.

40 Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (que incluyen, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, grageas, pastillas, cápsulas (que incluye, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, brumas o aerosoles.

45 Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, revestimiento adhesivo, vendaje, apósito o similar que se impregna con uno o más compuestos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, por ejemplo, potenciadores de penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de depósito o reservorio.

50 El compuesto puede disolverse en, suspenderse en o mezclarse con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que se designa al objetivo del compuesto, por ejemplo, a componentes sanguíneos o uno o más órganos.

55 Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, bolos.

60 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios. Las grageas comprenden normalmente el compuesto en una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia. Los enjuagues bucales comprenden normalmente el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

65

Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, grageas, pastillas, cápsulas y pildoras.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, emplastes adhesivos, vendajes, vestimentas, depósitos y reservorios.

20 Los comprimidos pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico);  
 25 sabores, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar revestidos o ranurados opcionalmente y pueden formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto en la misma usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse  
 30 opcionalmente con un revestimiento, por ejemplo, para afectar la liberación, por ejemplo un revestimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

35 Los ungüentos se preparan normalmente a partir del compuesto y una base parafínica o un ungüento miscible en agua.

40 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

45 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase aceitosa, que puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (también conocido como emulsor), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o los estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que  
 50 forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

55 Emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que se pueden usar en formulaciones farmacéuticas en emulsión puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Ésteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP pueden usarse, siendo los tres últimos ésteres los preferidos. Estos  
 60 pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

65 Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en la que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales o mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la manera en la que se toma el tabaco en polvo, es decir, por inhalación rápida a través del paso nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación) incluyen las presentadas como un pulverizador de aerosol de un paquete presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas para los ojos, en las que el compuesto se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidas, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento por enema.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del compuesto, tales vehículos que son conocidos en la técnica como apropiados.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes  
30 espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del recipiente preparado. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de portadores isotónicos adecuados para uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer o inyección de lactato de Ringer. Típicamente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de  
35 aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes cerrados herméticamente de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

#### 40 Dosificación

Un experto en la materia apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos IQ, y las composiciones que comprenden los compuestos IQ, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto IQ particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto IQ, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno, y la especie, sexo, edad, peso, condición, salud general y antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto de IQ y la vía de administración estarán en última instancia a discreción del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios sustancialmente perjudiciales o dañinos.

55 La administración puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios más eficaces y la dosis de administración son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula o células objetivo a tratar y el sujeto a ser tratado. Pueden llevarse a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel y el patrón de dosis seleccionados por el médico, veterinario o médico clínico tratante.

60 En general, una dosis adecuada del compuesto IQ está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parental y, por lo tanto, el peso real a usar se incrementa proporcionalmente.

**Ejemplos**Síntesis química

- 5 Los siguientes ejemplos se proporcionaron solamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención, como se describe en el presente documento.

Métodos analíticos

- 10 HPLC preparativa-EM de fase inversa: Purificación dirigida en masa mediante CL-EM usando una columna C-18 preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 100 x 21,2 mm, 5 µm).

El análisis de productos e intermedios se ha llevada a cabo usando HPCL analítica-EM de fase inversa usando los parámetros mostrados a continuación.

- 15 *Métodos analíticos HPLC:*
- 20 AnalpH2\_MeOH\_4 min: Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 45 °C; % de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.
- AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 45 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.
- 25 AnalpH2\_MeOH\_4 min(2): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.
- 30 AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 45 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min.
- AnalpH9\_MeOH\_4 min: Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.
- 35 AnalpH9\_MeOH\_4 min(1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 45 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min. AnalpH9\_MeOH\_4 min(2): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua pH9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min.
- 40 AnalpH2\_MeCN\_TFA\_4 min: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; A = agua + 0,025 % TFA; B = Acetonitrilo + 0,025 % TFA; de B: 0 min 15 %, 3 min 95 %, 4 min 95 %, 4,1 min 15 %; 0,4 ml/min.
- 45 AnalpH2\_MeCN\_TFA\_4 min(1): Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; A = agua + 0,025 % TFA; B = Acetonitrilo + 0,025 % TFA; de B: 0 min 50 %, 4 min 80 %, 6 min 80 %, 6,1 min 50 %; 0,3 ml/min.
- AnalpH2\_MeCN\_FA\_7 min(XTERRA1.m): Xterra C18 2,5 mm, 50 x 4,6 mm; A = agua + 0,1 % FA; B = Acetonitrilo + 0,1 % FA; de B: 0 min 20 %, 4 min 90 %, 7 min 90 %, 7,1 min 20 %; 1,0 ml/min.
- 50 AnalpH9\_MeCN\_AB\_10 min(Develosil): Develosil C18 2,7 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + bicarbonato de amonio 0,01 M; B = Acetonitrilo; de B: 0 min 50 %, 4 min 90 %, 10 min 90 %, 10,1 min 50 %; 1,0 ml/min.
- AnalpH2\_MeOH\_QC: Phenomenex Luna C18 (2) 3 mm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 35 °C; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 55 AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 60 AnalpH2\_MeOH\_QC(2): Phenomenex Gemini C18 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 65 AnalpH2\_MeOH\_QC(3): Phenomenex Gemini C18 5 µm, 250 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; de B: 0 min 5 %, 16 min 95 %, 18 min 95 %, 18,10 min 5 %, 24,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

## ES 2 611 504 T3

AnalpH9\_MeOH\_QC: Phenomenex Luna C18 (2) 3  $\mu\text{m}$ , 50 x 4,6 mm; A = agua + pH9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

5 AnalpH9\_MeOH\_QC(1): Phenomenex Luna C18 (2) 3  $\mu\text{m}$ , 50 x 4,6 mm; A = agua + pH9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

10 AnalpH2\_MeOH\_QC(Sunfire): Waters Sunfire C18 (2) 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

AnalpH2\_MeOH\_QC(Sunfire1): Waters Sunfire C18 (2) 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

15 AnalpH9\_MeOH\_QC(Sunfire): Waters Sunfire C18 (2) 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm; A = agua + pH9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

20 AnalpH9\_MeOH\_QC(Sunfire1): Waters Sunfire C18 (2) 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm; A = agua + pH9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 35  $^{\circ}\text{C}$ ; de B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

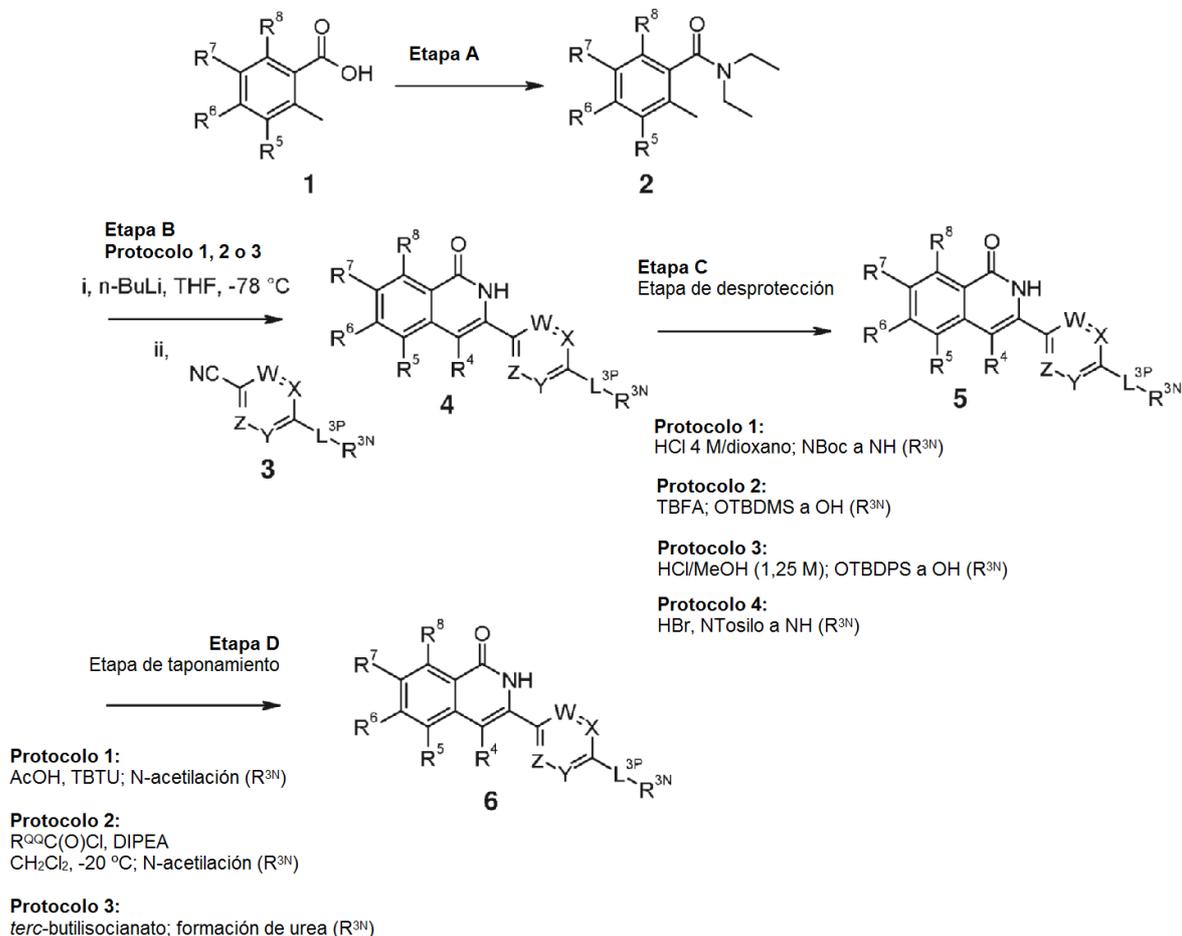
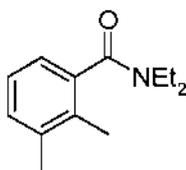
### *Métodos preparativos HPLC quiral:*

25 Chiral\_Method\_1: Daicel IA, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm; MeOH + dietilamina al 0,2 %

Chiral\_Method\_2: Daicel IA, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm; (MeCN + dietilamina al 3 %) al 50 % + EtOH al 50 %

30 Chiral\_Method\_3: Daicel IA, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm; EtOH + dietilamina al 0,05 %

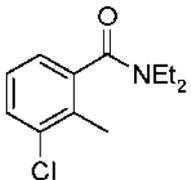
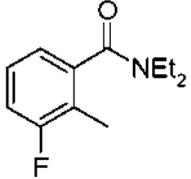
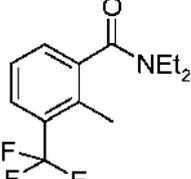
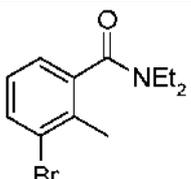
## Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas de Fórmula 4 - 6

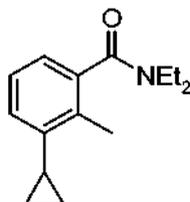
**Esquema A (a través de la Ruta 1)**5 **Esquema A, Etapa A: Síntesis de derivados de *N,N*-dietil-benzamida 2***N,N*-Dietil-2,3-dimetil-benzamida

- 10 A una solución en agitación de ácido 2,3-dimetil-benzoico (1,52 g, 10,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (118 ml/ 12 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,76 ml, 10,1 mmol) y TBTU (3,25 g, 10,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 50 min. Se añadió *N,N*-dietilamina (1,58 ml, 15,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) y se concentró al vacío. El material en
- 15 bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 30 %/isohexano para obtener *N,N*-dietil-2,3-dimetil-benzamida en forma de un líquido incoloro (1,48 g, 72 %).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,20-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7 Hz, 3H).
- 20 AnalPH2\_MeOH\_4 min: Tr 2,75 min; m/z 206 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de *N,N*-dietil-benzamida se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 1: Derivados de *N,N*-Dietil-benzamida de Fórmula 2

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, %de rendimiento, Estado
	Compuesto presentado por Snieckus et al., 1989	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 2,84 min; m/z 226 [M+1] <sup>+</sup>	10 g, 77 %, aceite incoloro
	Compuesto presentado por Fujio et al., 2009	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 2,63 min; m/z 210 [M+1] <sup>+</sup>	1,15 g, 86 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 2,94 min; m/z 260 [M+1] <sup>+</sup>	1,17 g, 92 %, aceite incoloro
	Compuesto presentado por Naoto et al., 2009	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 2,80 min; m/z 269 [M+1] <sup>+</sup>	4,93 g, 98 %, aceite incoloro

3-Ciclopropil-*N,N*-dietil-2-metil-benzamida 7

5

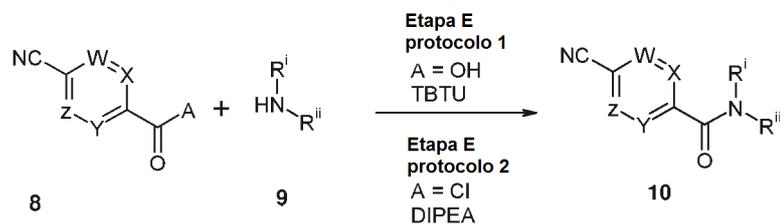
Una solución de 3-bromo-*N,N*-dietil-2-metilbenzamida (2,5 g, 9 mmol), ácido ciclopropilborónico (955 mg, 11 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,81 g, 46 mmol) y agua (10 ml) en tolueno (40 ml) se desgasificó usando N<sub>2</sub> durante 1,5 h, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (207 mg, 0,9 mmol) y trifenilfosfina (42 mg, 0,92 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó durante 1 h y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 3-ciclopropil-*N,N*-dietil-2-metil-benzamida en forma de un líquido amarillo pálido (1,3 g, 61 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13-7,09 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 2H), 3,91-3,70 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,75-0,60 (m, 2H). AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 2,92 min; m/z 232 [M+1]<sup>+</sup>.

15

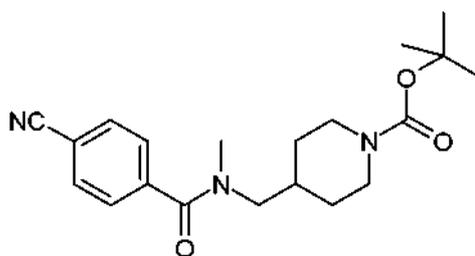
Síntesis de intermedios de nitrilo **3** de Fórmula **10** (necesarios para la Etapa B, Esquema A)

**Esquema B**



5 Esquema A, Etapa E (Protocolo 1): Síntesis de benzonitrilos sustituidos con amida **10** (a través de acoplamiento de ácido)

éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-ciano-benzoil]-metil-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico



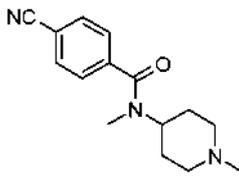
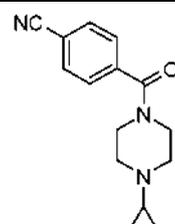
10 A una solución en agitación de ácido 4-cianobenzoico (322 mg, 2,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió TBTU (702 mg, 2,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 2,19 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El material en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 100 % para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-ciano-benzoil]-metil-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color naranja (700 mg, 89 %).

15 AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,73 min; m/z 358 [M+1]<sup>+</sup>.

20 Los siguientes derivados de nitrilo benzamida se prepararon usando procedimientos análogos.

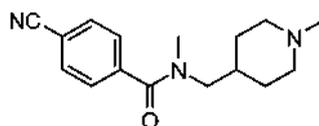
Tabla 2: Intermedios de benzonitrilo sustituidos con amida **3** de Fórmula **10**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH9_MeO H_4 min: Tr 1,87 min; m/z 274 [M+1] <sup>+</sup>	1,46 g (92 %), semisólido de color amarillo
	AnalpH9_MeO H_4 min: Tr 1,82 min; m/z 258 [M+1] <sup>+</sup>	1,27 g (97 %), sólido de color blanco

	AnalpH9_MeO H_4 min: Tr 1,89 min; m/z 258 [M+1] <sup>+</sup>	1,0 g (99 %), sólido de color blanco
	AnalpH9_MeO H_4 min: Tr 2,21 min; m/z 256 [M+1] <sup>+</sup>	992 mg (99 %), sólido de color blanco

Esquema B, Etapa E (Protocolo 2): Síntesis de benzonitrilos sustituidos con amida **10** (a través de acoplamiento con cloruro de ácido)

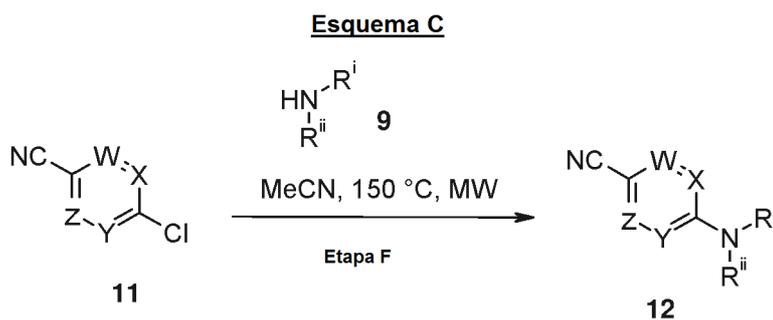
5 4-Ciano-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida



10 Se disolvió 4-cianobenzoylcloruro (200 mg, 1,21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metil-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina (172 mg, 1,21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 4-ciano-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (213 mg, 65 %).

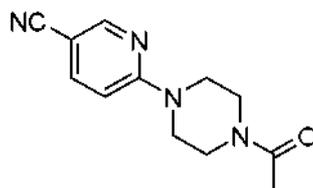
15 AnalpH9\_MeOH\_4 min(1): Tr 1,77 min; m/z 272 [M+1]<sup>+</sup>.

Síntesis de intermedios de nitrilo **3** de Fórmula **12** (necesarios para la Etapa B - Esquema A)



20 Etapa F: Síntesis de derivados de piridin-carbonitrilo sustituidos con amino **12**

6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo



25

Se agitaron 6-cloropiridin-2-carbonitrilo (104 mg, 0,75 mmol) y 1-acetilpiperazina (384 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) y se irradiaron usando un reactor de microondas (300 W, 150 °C, 60 min). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 6-(4-acetil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (172 mg, cuant.).

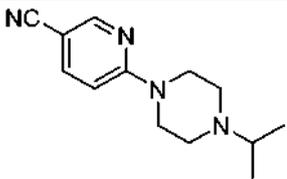
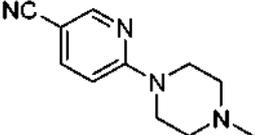
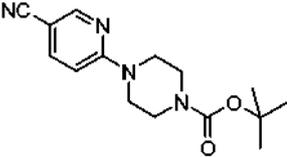
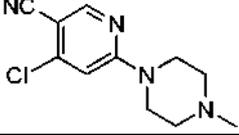
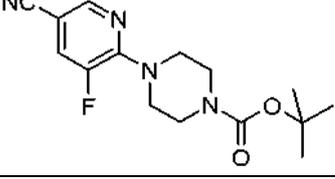
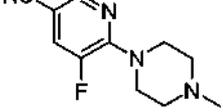
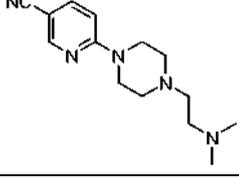
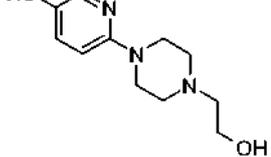
5

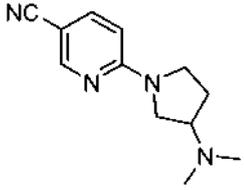
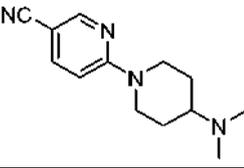
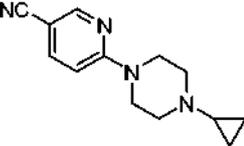
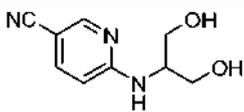
AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 1,77 min; m/z 231 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de piridin-carbonitrilo sustituidos se prepararon usando procedimientos análogos.

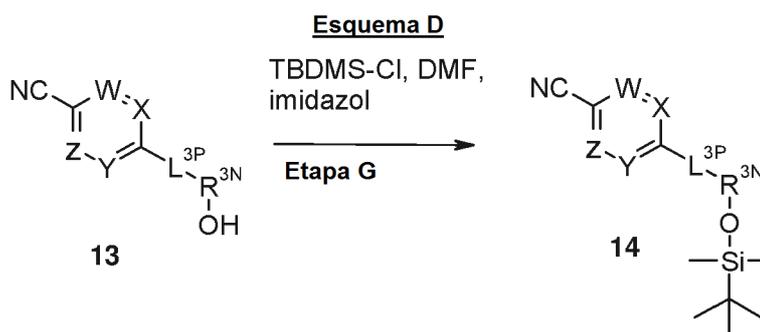
10

Tabla 3: Derivados de amino-piridin-carbonitrilo sustituidos **3** de fórmula **12**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,55 min; m/z 231 [M+1] <sup>+</sup>	157 mg, 91 %, sólido cristalino de color pardo claro
	Disponible en el mercado	N/D
	Disponible en el mercado	N/D
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,30 min; m/z 237 [M+1] <sup>+</sup>	94 mg, 17 %, sólido de color amarillo
	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 3,10 min; m/z no observado	731 mg, 94 %, sólido de color amarillo
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 1,80 min; m/z 221 [M+1] <sup>+</sup>	496 mg, 88 %, sólido de color amarillo
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 1,46 min; m/z 260 [M+1] <sup>+</sup>	485 mg, 65 %, aceite de color amarillo
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 1,85 min; m/z 233 [M+1] <sup>+</sup>	350 mg, 70 %, sólido de color amarillo pálido

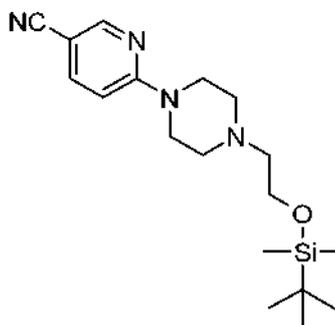
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,12 min; m/z 217 [M+1] <sup>+</sup>	312 mg, 80 %, aceite de color pardo claro
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,22 min; m/z 231 [M+1] <sup>+</sup>	449 mg, 87 %, sólido de color crema
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,56 min; m/z 229 [M+1] <sup>+</sup>	340 mg, 85 %, sólido de color beis
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 0,98 min; m/z 194 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto

Síntesis de intermedios de nitrilo **3** de Fórmula **14** (necesarios para Etapa B, Esquema A)



5

6-[4-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo



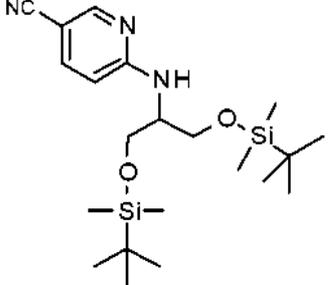
10 A una solución de 6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo (350 mg, 1,51 mmol) e imidazol (236 mg, 3,47 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió cloruro de TBDMS (295 mg, 1,96 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se pasó través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %/isohexano, e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 50 %/isohexano para proporcionar

15 6-[4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (394 mg, 75 %).

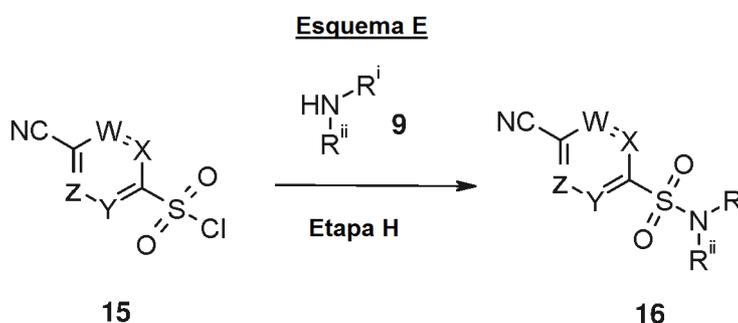
AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 2,17 min; m/z 347 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de nicotinitrilo protegidos con TBDMS se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 4: Intermedios de nitrilo **3** de fórmula **14**

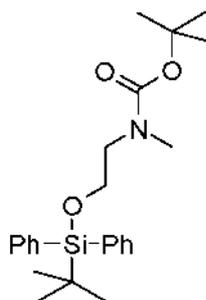
Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Intermedio para IQ-219	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 3,76 min; m/z 422 [M+1] <sup>+</sup>	1,34 g, 88 %, sólido de color blanco

5 Síntesis de intermedios **3** de nitrilo de Fórmula **16** (necesarios para Etapa B, Esquema A)

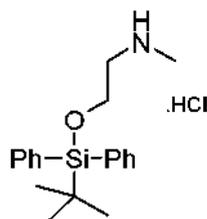


10 Síntesis de la Amina **9** protegida con Boc

Éster *tert*-butílico del ácido [2-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-metil-carbámico



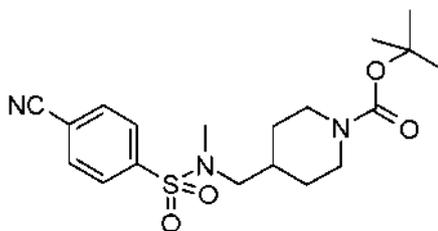
- 15 Se agitaron éster *tert*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (400 mg, 2,28 mmol), cloruro de TBDPS (593  $\mu\text{l}$ , 2,28 mmol) e imidazol (342 mg, 5,02 mmol) en DMF (2 ml) a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 50 %/isohexano para obtener éster *tert*-butílico del ácido [2-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-metil-carbámico en forma de un aceite incoloro (572 mg, 61 %).
- 20 AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 3,74 min; m/z 414 [M+1]<sup>+</sup>.

[2-(*terc*-Butil-difenil-silaniloxi)-etil]-metil-amina

- 5 Se agitaron éster *terc*-butílico del ácido [2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-metil-carbámico (572 mg, 1,38 mmol) y HCl 4 M/dioxano (3 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener [2-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-metil-amina en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 21 %).
- 10 AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,41 min; m/z 314 [M+1]<sup>+</sup>.

Etapa H: Síntesis de derivados de sulfonamida 16Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-ciano-bencenosulfonil)-metil-aminol-metil]-piperidin-1-carboxílico

15

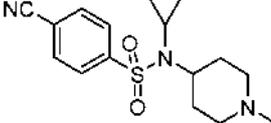
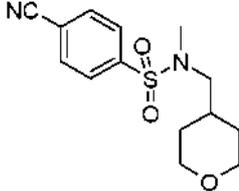
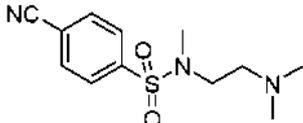
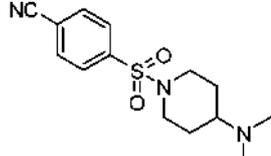
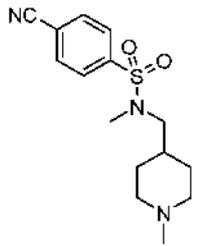
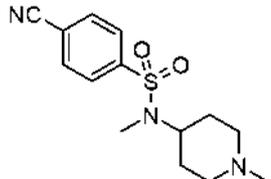
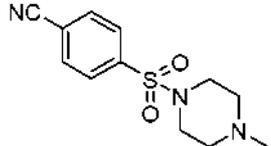
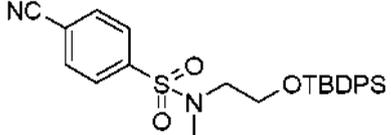


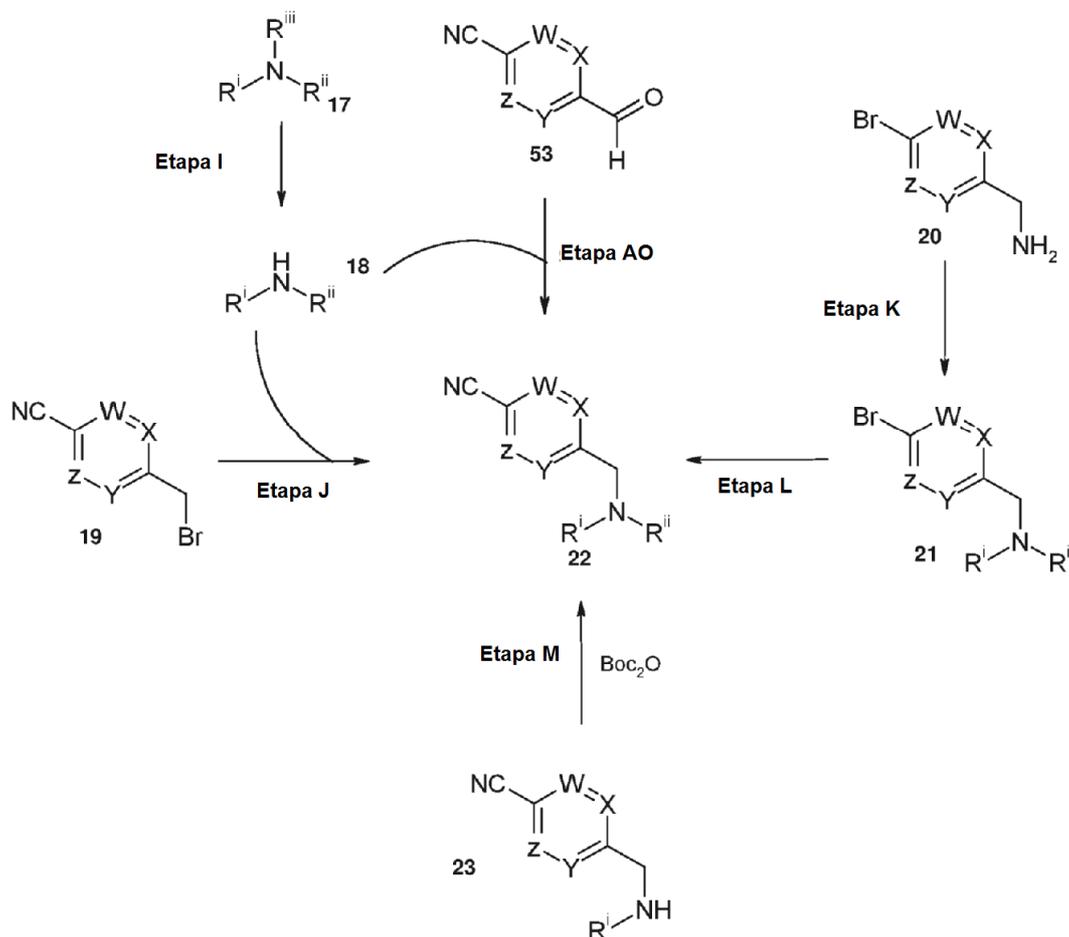
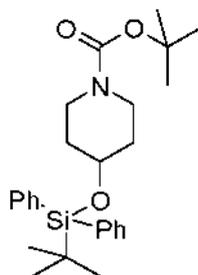
- A una solución en agitación de cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (411 mg, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h, tiempo después del cual se añadió sílice y se retiró el disolvente. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isoheptano, e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 100 % para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4[[4-ciano-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (750 mg, 87 %).
- 20
- 25 AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,91 min; m/z 416 [M+23]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de sulfonamida sustituida se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 5: Derivados de sulfonamida 3 de fórmula 16

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,72 min; m/z 374 [M+23] <sup>+</sup>	669 mg, 96 %, sólido de color blanco
	Disponible en el mercado		N/D

		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 1,24 min; m/z 320 [M+1] <sup>+</sup>	300 mg, 94 %, sólido de color crema
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,29 min; m/z no observado	310 mg, cuant., sólido de color blanco
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,07 min; m/z 268 [M+1] <sup>+</sup>	367 mg, cuant., sólido de color crema
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 1,80 min; m/z 294 [M+1] <sup>+</sup>	560 mg, cuant., sólido de color blanco
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 1,05 min; m/z 308 [M+1] <sup>+</sup>	669 mg, cuant., sólido de color blanco
		AnalpH9_MeO H_4 min(1): Tr 1,86 min; m/z 294 [M+1] <sup>+</sup>	129 mg, 65 %, sólido de color amarillo
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 0,85 min; m/z 266 [M+1] <sup>+</sup>	268 mg, cuant., sólido de color blanquecino
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 3,49 min; m/z 479 [M+1] <sup>+</sup>	131 mg, 91 %, sólido de color amarillo

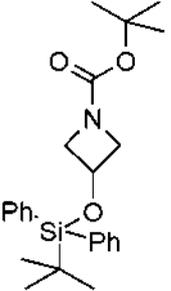
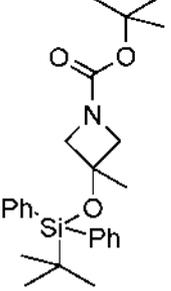
Síntesis de Nitrilos **3** de Fórmula **22****Esquema F**5 Esquema F, Etapa I: Síntesis de intermedios de amina **18**Éster *tert*-butílico del ácido 4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-piperidin-1-carboxílico

10 A una solución en agitación de *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (400 mg, 1,98 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron cloruro de TBDPS (0,52 ml, 1,98 mmol) e imidazol (297 mg, 4,47 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 ml), se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 ml) y los orgánicos se combinaron y se secaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 30%/isohexano para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(*tert*-butildifenil-silaniloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (545 mg, 62 %).

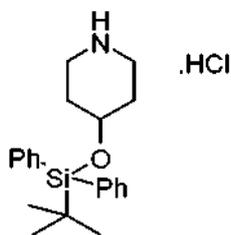
15 AnalPH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 3,92 min; m/z 440  $[\text{M}+1]^+$ .

Los siguientes derivados de amina sustituida se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 6: Intermedios de amina **17** protegidos con Boc

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-167	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 3,68 min; m/z 412 [M+1] <sup>+</sup>	2,14 g, 90 %, aceite incoloro
	IQ-172	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 3,75 min; m/z 326 [M-(Boc)] <sup>+</sup>	1,07 g, 95 %, aceite incoloro

5 4-(*tert*-Butil-difenilsilaniloxi)-piperidina

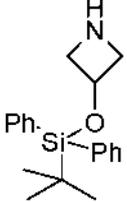


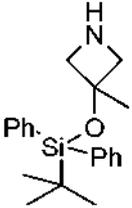
10 A éster *tert*-butílico del ácido 4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-piperidin-1-carboxílico (54 mg, 0,124 mmol) se le añadió HCl 4 M/dioxano (2 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió HCl 4 M/dioxano (3 ml) y la reacción se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 4-(*tert*-butil-difenilo silaniloxi)-piperidina en forma de una crema de color crema (370 mg, 79 %).

15 AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,54 min; m/z 340 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de amina sustituida se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 7: Intermedios de amina **18** desprotegida con Boc

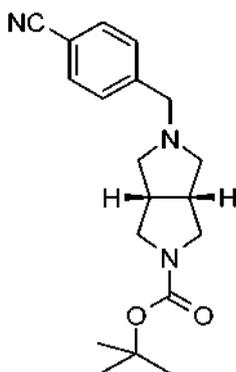
Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Intermedio para IQ-167 o IQ-169	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,39 min; m/z 312 [M+1] <sup>+</sup>	950 mg, 59 %, aceite de color pálido

	Intermedio para IQ-172	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,46 min; m/z 326 [M+1] <sup>+</sup>	188 mg, 21 %, sólido de color blanco
---	------------------------	---	--------------------------------------

Esquema F, Etapa J: Síntesis de Intermedios de nitrilo **3** de fórmula **22** (a través de desplazamiento de bromuro)

Éster *tert*-butílico del ácido (3aS,6aR)-5-(4-ciano-bencil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

5



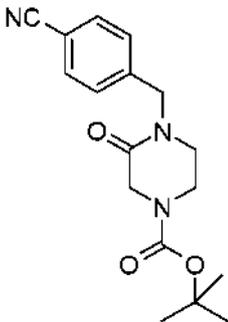
A 4-(bromometil)benzonitrilo (277 mg, 1,41 mmol) se le añadió ácido hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (300 mg, 1,41 mmol), carbonato potásico (215 mg, 1,55 mmol) y acetona (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y se lavó con agua (4 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 3,5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener éster *tert*-butílico del ácido (3aS,6aR)-5-(4-ciano-bencil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (278 mg, 60 %).

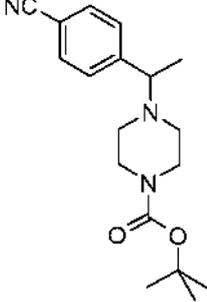
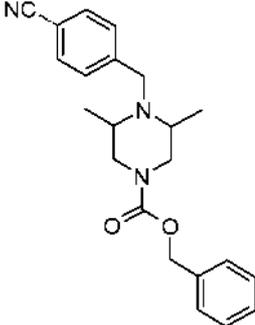
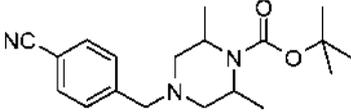
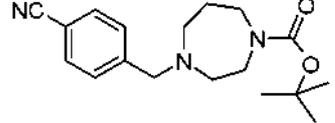
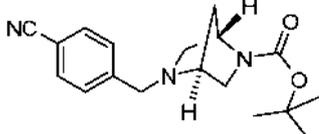
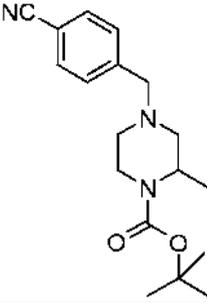
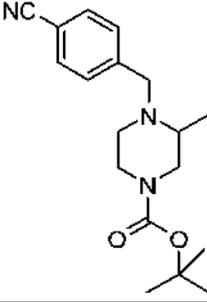
AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 1,54 min; m/z 328 [M+1]<sup>+</sup>.

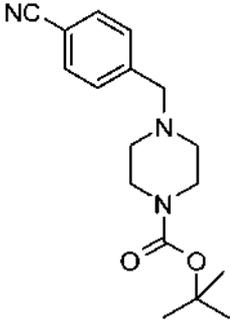
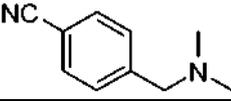
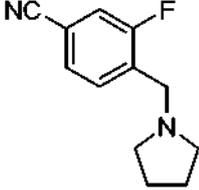
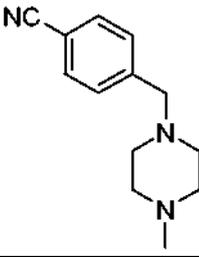
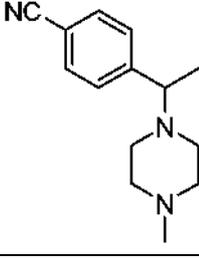
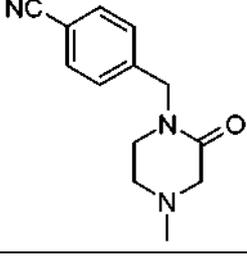
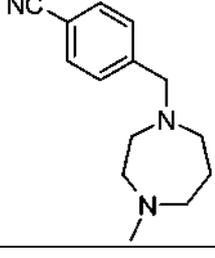
Los siguientes derivados de nitrilo se prepararon usando procedimientos análogos.

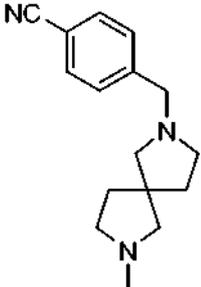
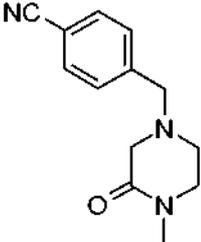
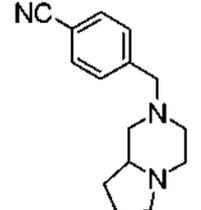
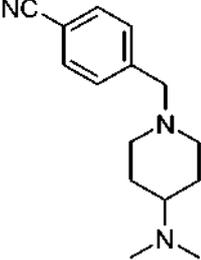
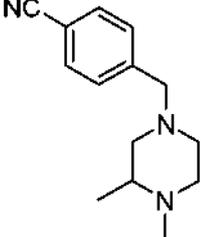
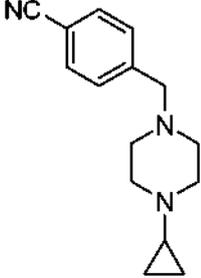
20

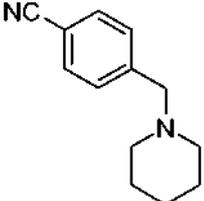
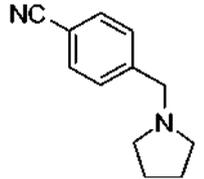
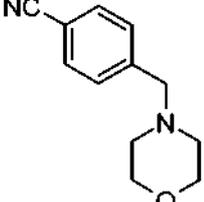
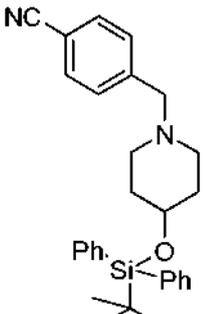
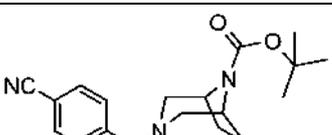
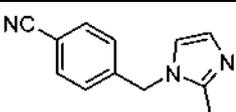
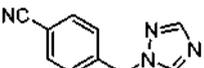
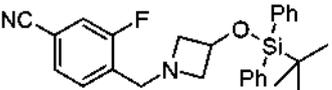
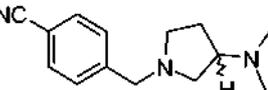
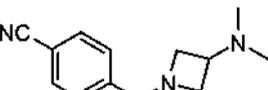
Tabla 8: Intermedios de nitrilo **3** de fórmula **22**

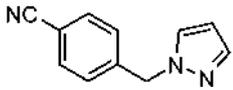
Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,53 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	630 mg, 100 %, sólido de color blanco

		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 1,82 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	220 mg, 73 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,51 min; m/z 364 [M+1] <sup>+</sup>	197 mg, 85 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 3,20 min; m/z 330 [M+1] <sup>+</sup>	280 mg, 83 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 1,55 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	294 mg, 92 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 1,43 min; m/z 314 [M+1] <sup>+</sup>	445 mg, 69 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,54 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	550 mg, 85 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 1,85 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	420 mg, 65 %, sólido de color blanco

	Disponible en el mercado		N/D
	Disponible en el mercado		N/D
		AnalpH9_MeO H_4 min: Tr 2,51 min; m/z 205 [M+1] <sup>+</sup>	760 mg, 80 %, líquido de color amarillo pálido
	Disponible en el mercado		N/D
		AnalpH9_MeC N_4 min: Tr 1,83 min; m/z 230 [M+1] <sup>+</sup>	189 mg, 89 %, aceite incoloro
		AnalpH9_MeC N_4 min(1): Tr 1,39 min; m/z 230 [M+1] <sup>+</sup>	1,02 g, 85 %, aceite de color naranja
		AnalpH9_MeO H_4 min(1): Tr 1,81 min; m/z 230 [M+1] <sup>+</sup>	150 mg, 64 %, aceite incoloro

		<p>AnalpH9_MeC N_4 min(1): Tr 1,72 min; m/z 256 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>63 mg, 15 %, aceite de color pardo</p>
		<p>AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 1,47 min; m/z 230 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>212 mg, 45 %, vidrio de color naranja</p>
		<p>AnalpH9_MeC N_4 min: Tr 1,94 min; m/z 242 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>171 mg, 34 %, pale aceite de color naranja</p>
		<p>AnalpH9_MeC N_4 min: Tr 1,72 min; m/z 244 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>231 mg, 37 %, sólido de color blanco</p>
		<p>AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 0,95 min; m/z 230 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>110 mg, 23 %, aceite de color naranja</p>
		<p>AnalpH9_MeC N_4 min: Tr 2,19 min; m/z 242 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>68 mg, 13 %, pale aceite de color naranja</p>

		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 0,34, 0,74 min; m/z 201 [M+1] <sup>+</sup>	700 mg, 68 %, líquido de color amarillo pálido
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 0,33, 0,57 min; m/z 187 [M+1] <sup>+</sup> , 373 [2M+1] <sup>+</sup>	700 mg, 73 %, líquido de color amarillo pálido
	Disponible en el mercado		N/D
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,69 min; m/z 455 [M+1] <sup>+</sup>	360 mg, 80 %, vidrio de color amarillo
		AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,82 min; m/z 328 [M+1] <sup>+</sup>	194 mg, 100 %, sólido de color crema
	Intermedio para IQ-167	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,56 min; m/z 427 [M+1] <sup>+</sup>	180 mg, 28 %, vidrio incoloro
	Disponible en el mercado		N/D
	Disponible en el mercado		N/D
	Intermedio para IQ-169	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,75 min; m/z 445 [M+1] <sup>+</sup>	50 mg, 6 %, aceite de color amarillo
	Intermedio para IQ-173	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 0,39 min; m/z 230 [M+1] <sup>+</sup>	414 mg, 51 %, aceite de color naranja
	Intermedio para IQ-174	AnalpH9_MeO H_4 min(2): Tr 0,39 min; m/z 230 [M+1] <sup>+</sup>	469 mg, 65 %, aceite de color amarillo brillante

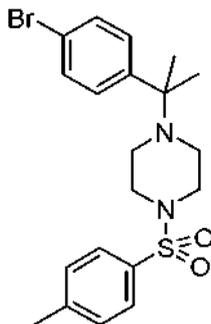
	Disponible en el mercado		N/D
---	--------------------------	--	-----

Síntesis de nitrilos **3** de Fórmula **22**

Esquema F, Etapa K: Síntesis de Intermedios de bromuro de arilo **21** (a través de dialquilación de amina)

5

1-[1-(4-Bromo-fenil)-1-metil-etil]-4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazina

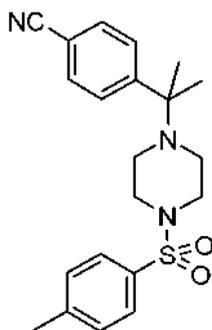


- 10 A una solución de 1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etilamina (400 mg, 1,84 mmol) en diisopropiletilamina (4 ml) se le añadió sulfonamida de *N,N*-bis(2-cloroetil)-4-metilbenceno (500 mg, 1,68 mmol) y la reacción se sometió a irradiación con microondas a 150 °C durante 9 h, tiempo después del cual la reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 1-[1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazina en forma de un sólido de color melocotón (375 mg, 47 %).
- 15 AnalPH2\_MeOH\_4 min(1): TA 3,04 min; m/z 437/439 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema F, Etapa L: Síntesis de Intermedios de nitrilo **22**

20

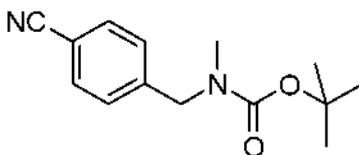
4-{1-Metil-1-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazin-1-il]-etil}-benzonitrilo



- 25 A una solución de 1-[1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazina (200 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cianuro de cinc (64,41 mg, 0,54 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (52 mg, 0,045 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en N<sub>2</sub>. Después, la mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 30 min a 180 °C, tiempo después del cual la reacción se diluyó con 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 4-{1-metil-1-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazin-1-il]-etil}-benzonitrilo en forma de un sólido de color crema (70 mg, 47 %).
- 30 AnalPH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,78 min; m/z 384 [M+1]<sup>+</sup>

Esquema F, Etapa M: Síntesis de Intermedios de nitrilo **22** (a través de protección con BOC)

Éster *tert*-butílico del ácido (4-ciano-bencil)-metil-carbámico



5

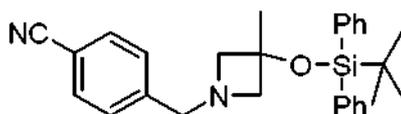
A 4-[(metilamina)metil]benzonitrilo (1 g, 6,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se le añadió DMAP (0,93 g, 7,6 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,7 g, 7,6 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h a TA. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano, e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 20 %/isohexano para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido (4-ciano-bencil)-metil-carbámico en forma de un aceite incoloro (1,48 g, 89 %).

10

AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 2,75 min; m/z 247  $[\text{M}+1]^+$ .

15 Esquema F, Etapa AO: Síntesis de Intermedios de nitrilo **22** (a través de aminación reductora)

4-[3-(*tert*-Butil-difenil-silaniloxi)-3-metil-azetidín-1-ilmetil]-benzonitrilo



20

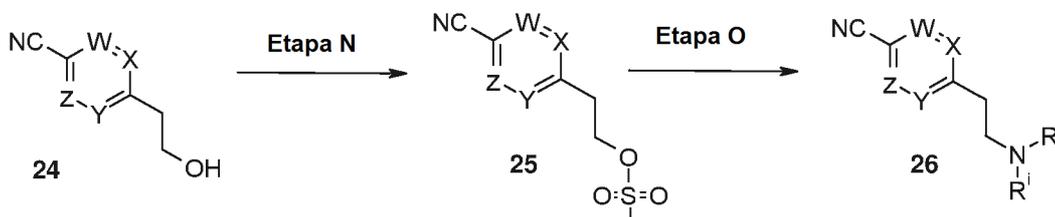
A una solución en agitación de 4-formilbenzonitrilo (68 mg, 0,51 mmol) y clorhidrato de 3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-3-metil-azetidina (188 mg, 0,51 mmol) en 1:1 de MeOH/DMF (26 ml) se le añadió ácido acético (catalítico). La mezcla de reacción se agitó en  $\text{N}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (1 M en THF, 0,6 ml, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA, en  $\text{N}_2$  durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se suspendió en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml) y la solución se pasó a través de un cartucho de separación de fases. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con isohexano al 100 % e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 100 % para proporcionar 4-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-3-metil-azetidín-1-ilmetil]-1-benzonitrilo en forma de un aceite incoloro (196 mg, 86 %).

25

30 AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,71 min; m/z 441  $[\text{M}+1]^+$ .

Síntesis de Intermedios de nitrilo **3** de Fórmula **26** (necesarios para la Etapa B, Esquema A)

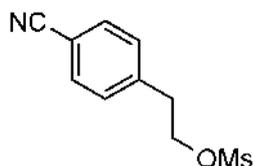
#### Esquema G



35

Esquema G, Etapa N: Mesilación del alcohol **24**

Metanosulfonato de 4-ciano fenetilo

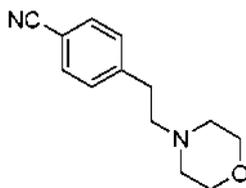


40

A una solución de 4-(2-hidroxi-etil)-benzonitrilo (2 g, 13,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,8 ml, 47,52 mmol) y cloruro de mesilo (1,4 ml, 17,63 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener metanosulfonato de 4-ciano fenetilo (3 g) en forma de un líquido gomoso de color amarillo pálido. El compuesto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.  
F<sub>r</sub>: 0,6 (EtOAc al 50 %/éter de petróleo 60-80).

Esquema G, Etapa O: Síntesis de aminas (a través de desplazamiento de mesilato)

10 4-(2-Morfolinoetil)benzonitrilo



15 A una solución en agitación de metanosulfonato de 4-cianofenetilo (6,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a 0 °C se le añadió morfolina (3,5 g, 40,22 mmol) y se calentó 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3 %/ $\text{CHCl}_3$  para obtener 4-(2-morfolinoetil)benzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (700 mg, 48 %).  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,85 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,61-2,49 (6H, m).  
AnalpH9\_MeOH\_4 min: Tr 2,20 min; m/z 217 [M+1]<sup>+</sup>.

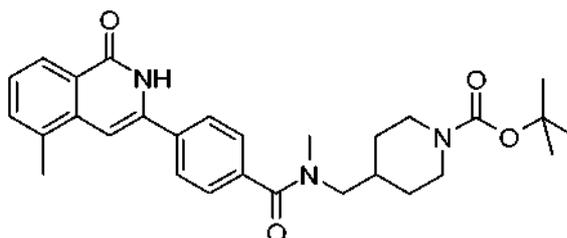
Los siguientes derivados de nitrilo se prepararon usando procedimientos análogos.

25 Tabla 9: Intermedios de nitrilo **3** de fórmula **26**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,39 min; m/z 201 [M+1] <sup>+</sup>	Sólido de color amarillo pálido
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 2,62 min; m/z 256 [M+1] <sup>+</sup>	Sólido de color amarillo pálido

Esquema A, Etapa B (Protocolo 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona protegidos con Boc de fórmula **4**

30 Éster *terc*-butílico del ácido 4-((metil-[4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoil1-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (IQ-092)

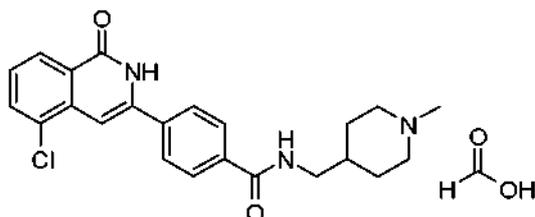


Se disolvió *N,N*-Diethyl-2,3-dimetil-benzamida (200 mg, 0,97 mmol) en THF anhidro (4 ml) en  $\text{N}_2$  y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en *n*-hexanos, 0,82 ml, 2,04 mmol) para producir una solución de color rojo oscuro y

la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-(4-ciano-benzoil)-metil-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (348 mg, 0,97 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se añadió gota a gota, y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo/agua, se dejó calentar a TA y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc. La fase orgánica combinada se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se trituró con isohexano/éter dietílico (80:20), el sólido se filtró y se secó al vacío para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-([metil-[4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoil]-amino]-metil)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color beis claro (171 mg, 36 %).

AnalpH2\_MeOH\_OC(Sunfire1): Tr 7,81 min; m/z 490 [M+1]<sup>+</sup>.

4-(5-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida (IQ-091)



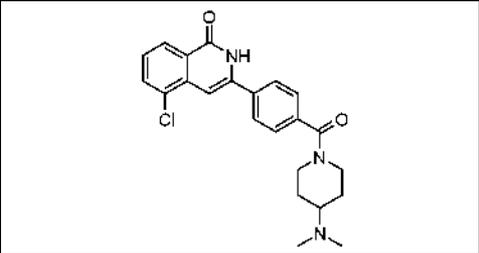
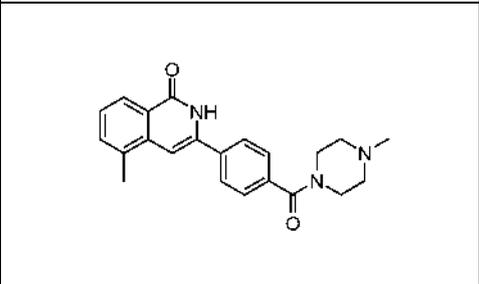
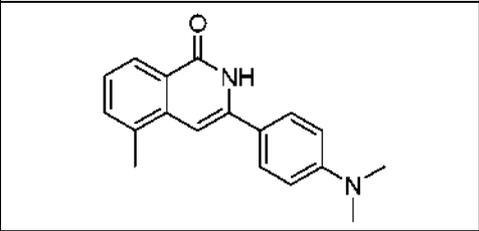
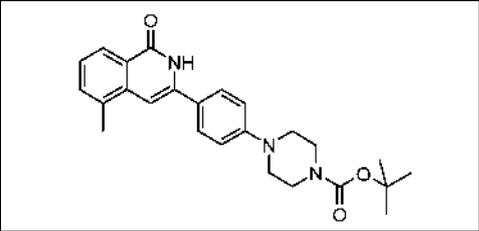
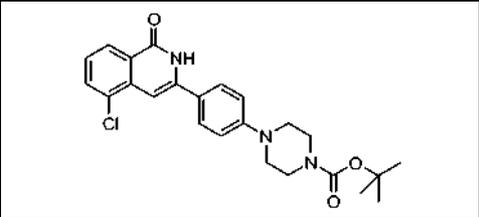
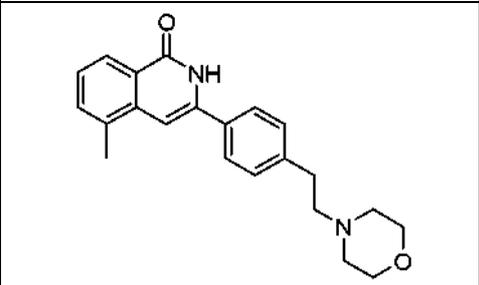
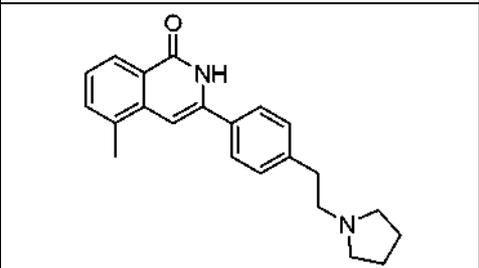
Se disolvió 3-cloro-*N,N*-di-etil-2-metil-benzamida (150 mg, 0,66 mmol) en THF anhidro (2 ml) en N<sub>2</sub> y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en *n*-hexanos, 558 µl, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 4-ciano-*N*-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida (180 mg, 0,66 mmol) en THF anhidro (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó continuamente a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua, se dejó calentar a TA y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>). La solución se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 4-(5-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N*-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 13 %).

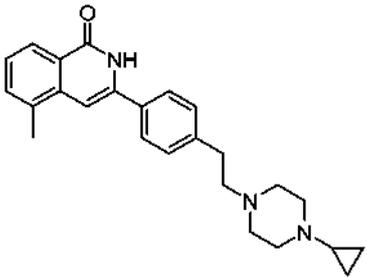
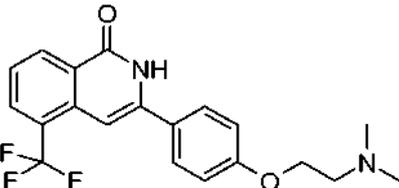
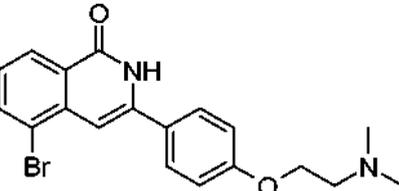
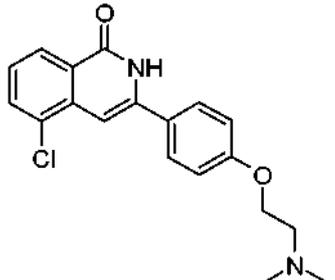
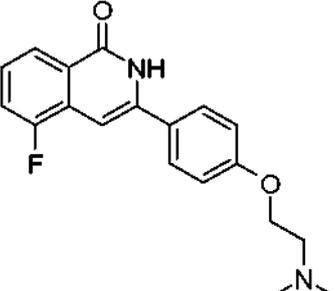
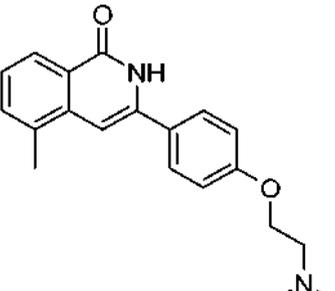
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,91 (s a, 1H), 8,25 (s, ácido fórmico, 1H), 8,21 (d, *J* = 8. Hz, 1 H), 7,9 (dd, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,79-1,81 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 1 H), 0,90-0,79 (m, 1 H).

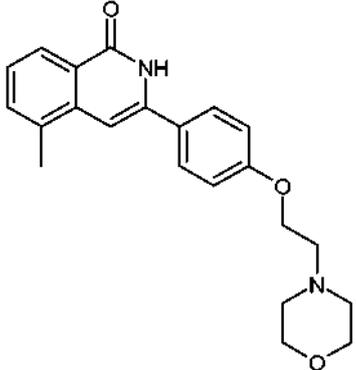
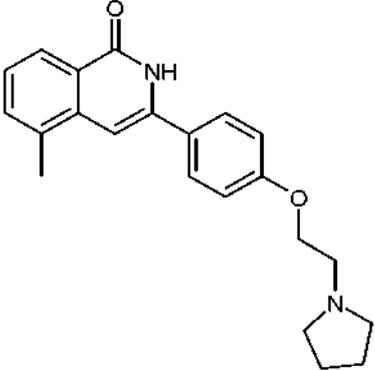
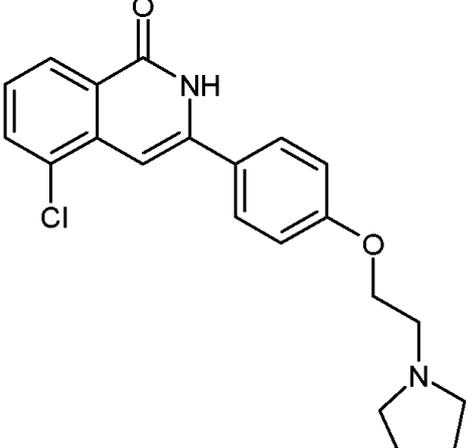
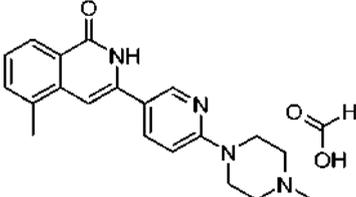
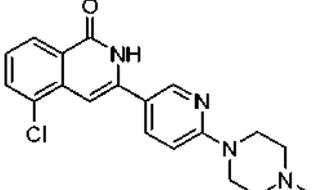
AnalpH2\_MeOH\_OC: Tr 5,70 min; m/z 424 [M+1]<sup>+</sup>.

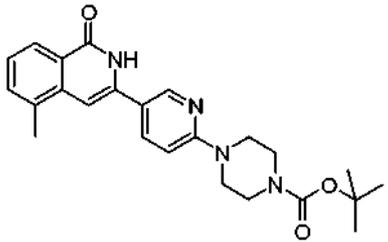
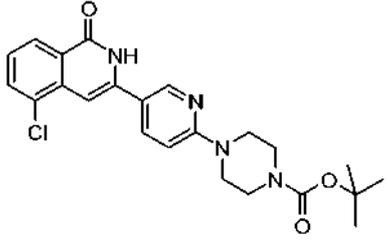
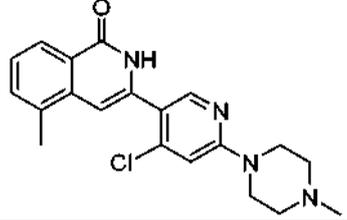
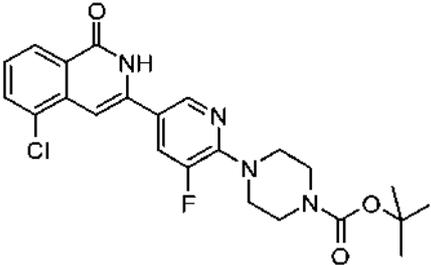
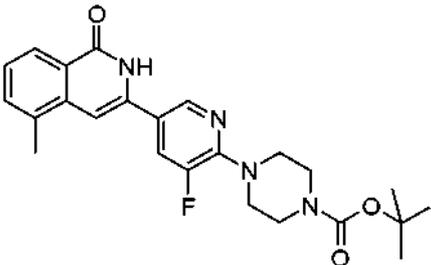
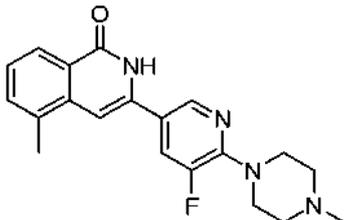
Tabla 10: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4

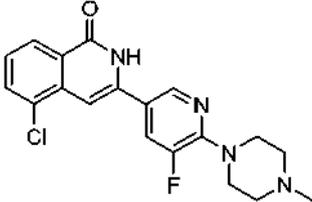
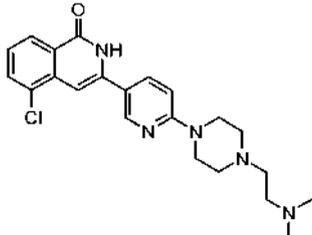
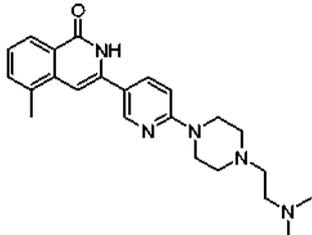
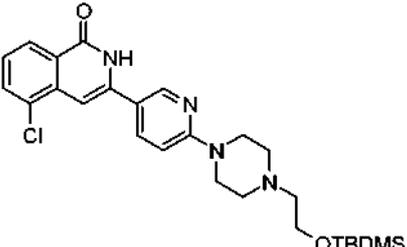
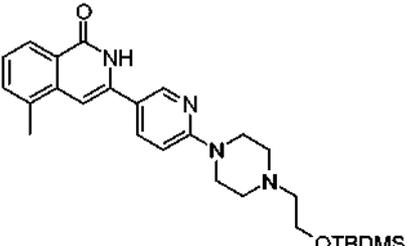
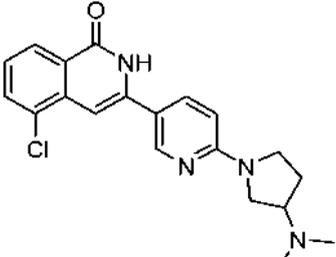
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-145	AnalpH2_MeO H_QC(Sunfire 1): Tr 8,08 min; m/z 510 [M+1] <sup>+</sup>	142 mg, 31 %, sólido de color beis claro
	IQ-101	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,21 min; m/z 382 [M+1] <sup>+</sup>	10 mg, 3 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-102	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,08 min; m/z 407 [M+1] <sup>+</sup>	24 mg, 5 %, sólido de color beis

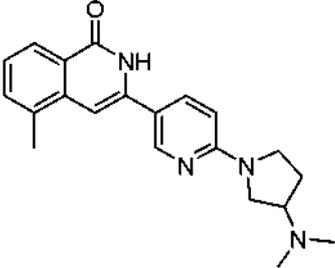
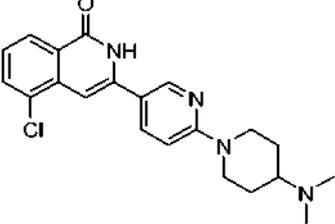
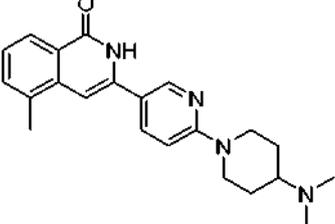
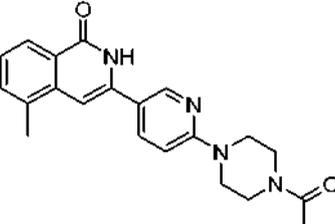
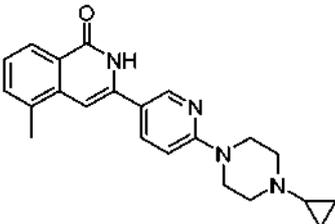
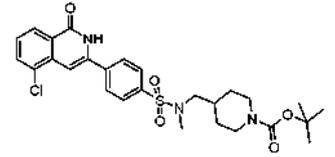
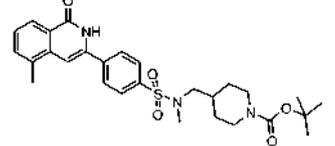
	IQ-103	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,33 min; m/z 410 [M+1] <sup>+</sup>	5 mg, 3 %, sólido de color blanco
	IQ-104	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,93 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	27 mg, 9 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,61 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,4 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1 H), 3,63 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s a, 4H), 2,21 (s, 3H).
	IQ-001	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,49 min; m/z 279 [M+1] <sup>+</sup>	143 mg, 64 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-013	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,84 min; m/z 420 [M+1] <sup>+</sup>	123 mg, 43 %, sólido de color amarillo
	IQ-010	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 9,14 min; m/z 440 [M+1] <sup>+</sup>	231 mg, 60 %, sólido de color crema
	IQ-042	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 5,21 min; m/z 349 [M+1] <sup>+</sup>	46 mg, 26 %, sólido de color blanquecino
	IQ-041	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 5,30 min; m/z 333 [M+1] <sup>+</sup>	30 mg, 9 %, sólido de color blanquecino

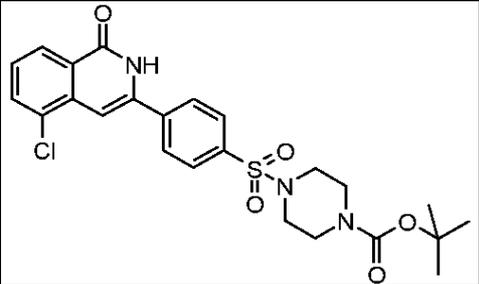
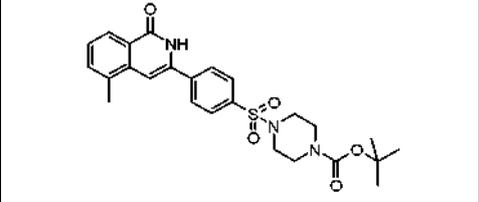
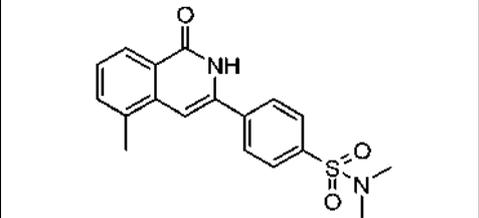
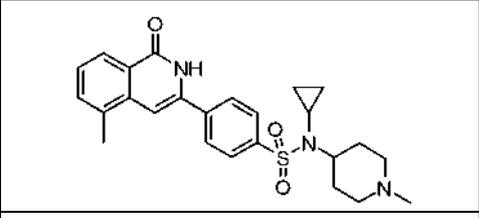
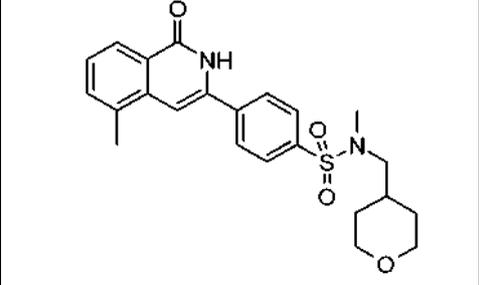
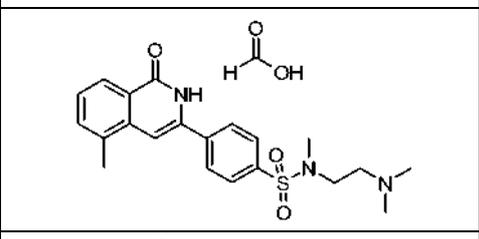
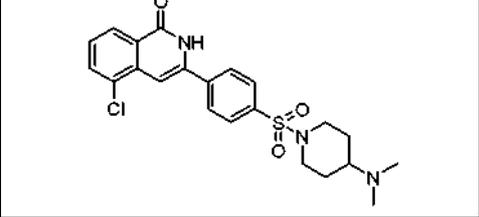
	IQ-137	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 5,55 min; m/z 388 [M+1] <sup>+</sup>	12 mg, 6 %, sólido de color blanco
	IQ-131	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,74 min; m/z 377 [M+1] <sup>+</sup>	22 mg, 10 %, goma de color pardo pálido
	IQ-132	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,69 min; m/z 387 [M+1] <sup>+</sup>	1,23 g, 86 %, sólido de color crema
	IQ-128	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,59 min; m/z 343 [M+1] <sup>+</sup>	86 mg, 32 %, sólido de color beis
	IQ-129	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,21 min; m/z 327 [M+1] <sup>+</sup>	135 mg, 52 %, sólido de color beis
	IQ-130	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,27 min; m/z 323 [M+1] <sup>+</sup>	101 mg, 40 %, sólido de color amarillo pálido

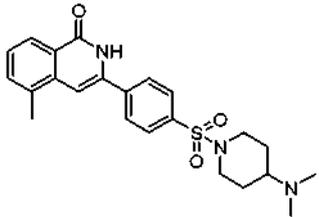
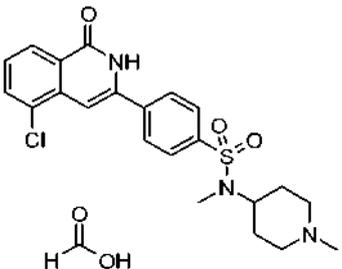
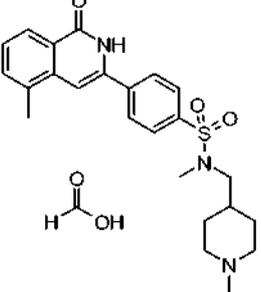
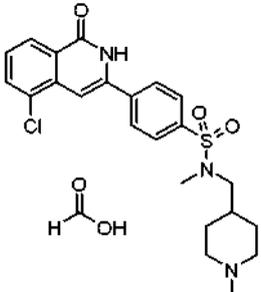
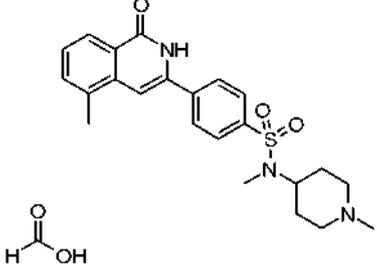
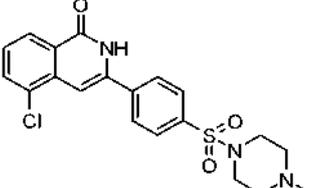
	<p>IQ-133</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,37 min; m/z 365 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>230 mg, 63 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-134</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,53 min; m/z 349 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>42 mg, 24 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-135</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,84 min; m/z 369 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>40 mg, 22 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-003</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,16 min; m/z 335 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>14 mg, 4 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-002-1</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,45 min; m/z 355 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>196 mg, 84 %, sólido de color amarillo pálido</p>

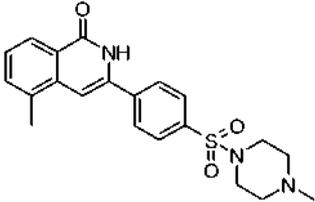
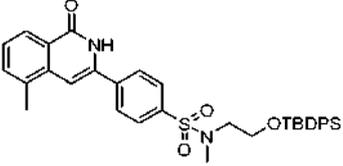
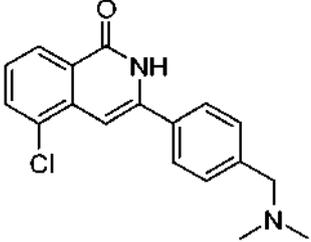
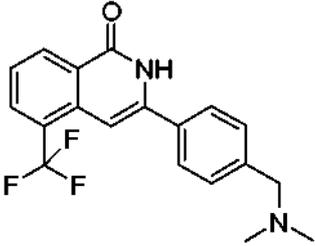
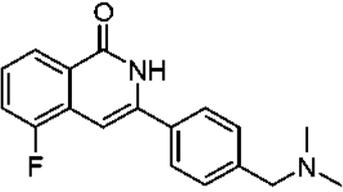
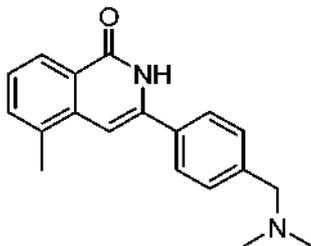
	IQ-153	AnalpH9_MeO H_QC: Tr 8,51 min; m/z 421 [M+1] <sup>+</sup>	24 mg, 6 %, sólido de color amarillo
	IQ-136	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,79 min; m/z 441 [M+1] <sup>+</sup>	126 mg, 29 %, sólido de color blanquecino
	IQ-144	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,55 min; m/z 369 [M+1] <sup>+</sup>	5,5 mg, 4 %, sólido de color blanco
	IQ-139	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 9,37 min; m/z 459 [M+1] <sup>+</sup>	139 mg, 34 %, sólido de color naranja
	IQ-020	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 9,03 min; m/z 439 [M+1] <sup>+</sup>	63 mg, 15 %, sólido de color crema
	IQ-021	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,37 min; m/z 353 [M+1] <sup>+</sup>	8 mg, 3 %, sólido de color crema

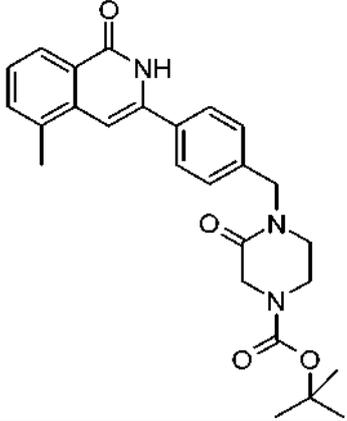
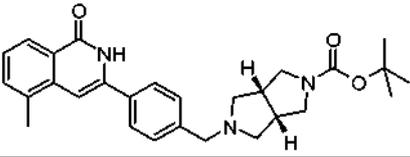
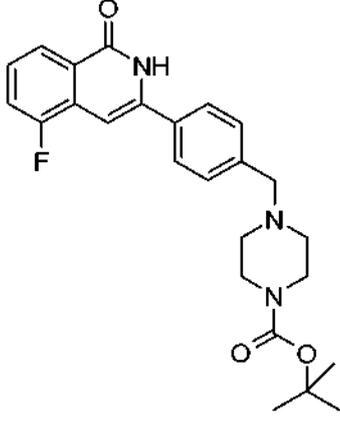
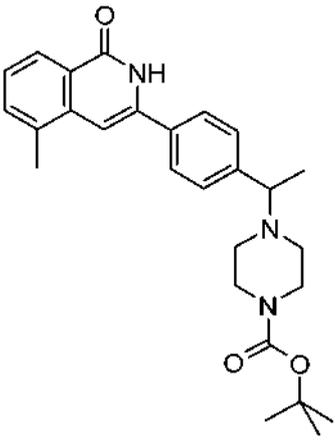
	<p>IQ-022</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,69 min; m/z 373 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>56 mg, 23 %, sólido de color crema</p>
	<p>IQ-019</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,59 min; m/z 412 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>49 mg, 26 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-018</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,10 min; m/z 392 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>50 mg, 28 %, sólido de color amarillo pálido</p>
		<p>AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,68 min; m/z 499 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>222 mg, 99 %, sólido de color amarillo</p>
		<p>AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,58 min; m/z 479 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>214 mg, 99 %, sólido de color naranja</p>
	<p>IQ-009</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,29 min; m/z 369 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>25,5 mg, 15 %, sólido de color castaño</p>

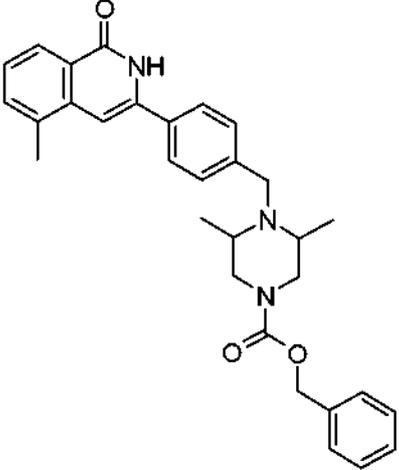
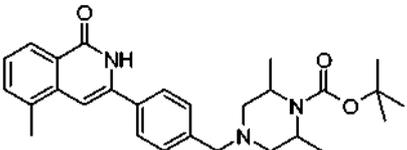
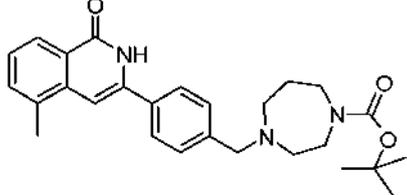
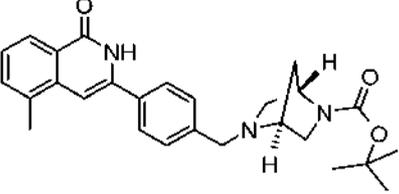
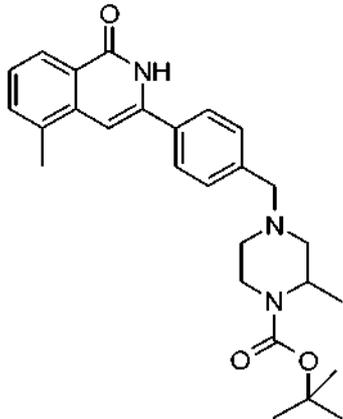
	IQ-008	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,77 min; m/z 349 [M+1] <sup>+</sup>	28 mg, 18 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-007	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,51 min; m/z 384 [M+1] <sup>+</sup>	72 mg, 42 %, sólido de color amarillo RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,72 (s a, 1 H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1H), 4,4 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,39-2,38 (m, 1 H), 2,19 (s, 6H), 1,83 (d a, J = 12,6 Hz, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H).
	IQ-006	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,09 min; m/z 364 [M+1] <sup>+</sup>	26 mg, 16 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-005	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 7,39 min; m/z 363 [M+1] <sup>+</sup>	24,5 mg, 8 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-004	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,45 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	53 mg, 33 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-114	AnalpH2_MeO H_QC(Sunfire 1): Tr 8,21 min; m/z 546 [M+1] <sup>+</sup>	210 mg, 43 %, sólido de color blanco
	IQ-113	AnalpH2_MeO H_QC(Sunfire) : Tr 7,98 min; m/z 526 [M+1] <sup>+</sup>	230 mg, 45 %, sólido de color crema

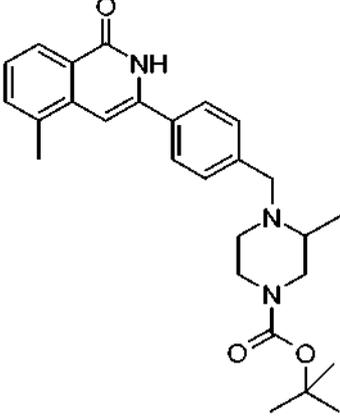
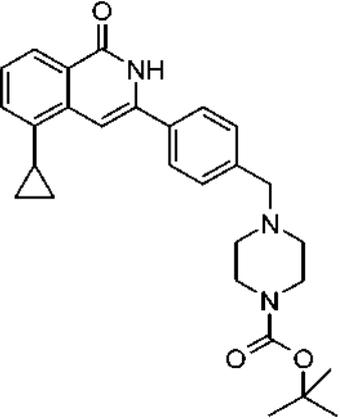
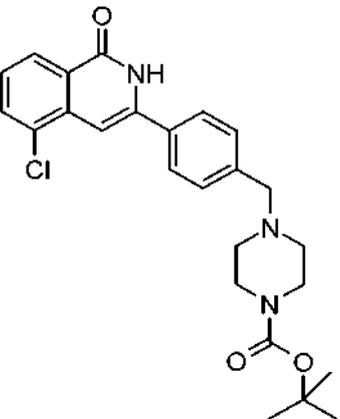
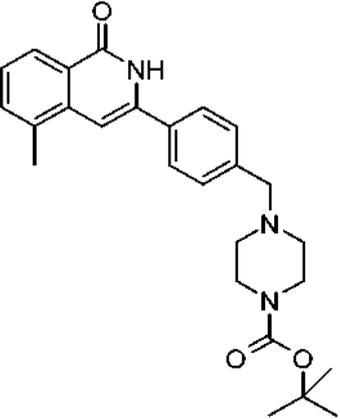
	IQ-141	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,71 min; m/z 504 [M+1] <sup>+</sup>	189 mg, 57 %, sólido de color amarillo
	IQ-140	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 8,42 min; m/z 484 [M+1] <sup>+</sup>	107 mg, 31 %, sólido de color amarillo
	IQ-108	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 7,56 min; m/z 343 [M+1] <sup>+</sup>	32,5 mg, 12 %, sólido de color crema
	IQ-119	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,71 min; m/z 452 [M+1] <sup>+</sup>	83 mg, 20 %, sólido de color crema
	IQ-118	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,98 min; m/z 427 [M+1] <sup>+</sup>	120 mg, 28 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-117	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,38 min; m/z 400 [M+1] <sup>+</sup>	193 mg, 43 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-126	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,85 min; m/z 446 [M+1] <sup>+</sup>	163 mg, 56 %, sólido de color amarillo

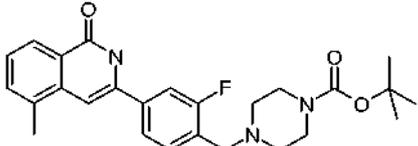
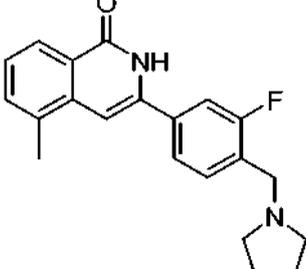
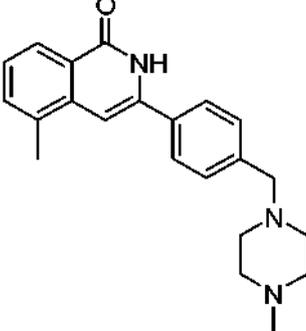
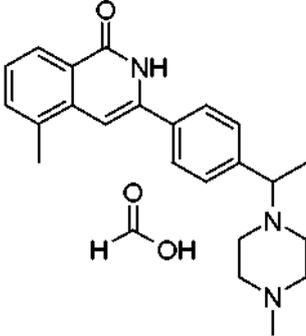
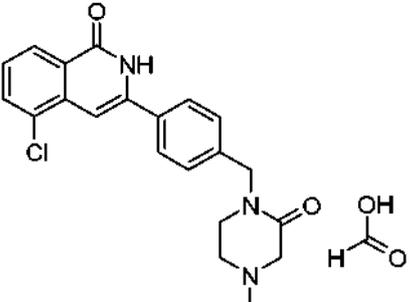
	IQ-125	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,55 min; m/z 426 [M+1] <sup>+</sup>	104 mg, 33 %, sólido de color amarillo
	IQ-110	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,87 min; m/z 446 [M+1] <sup>+</sup>	130 mg, 48 %, sólido de color blanco
	IQ-111	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,72 min; m/z 440 [M+1] <sup>+</sup>	47 mg, 15 %, sólido de color blanco
	IQ-112	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,02 min; m/z 461 [M+1] <sup>+</sup>	52 mg, 18 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,99 (s a, 1 H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,21 (s, ácido fórmico CHO, 0,4H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 2H).
	IQ-109	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,58 min; m/z 426 [M+1] <sup>+</sup>	10 mg, 4 %, sólido de color blanco
	IQ-122	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,80 min; m/z 418 [M+1] <sup>+</sup>	142 mg, 68 %, sólido de color crema

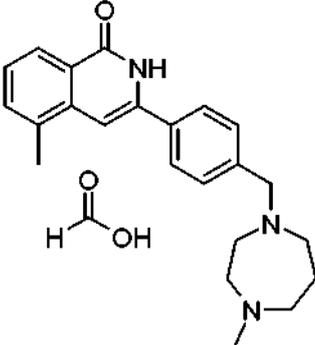
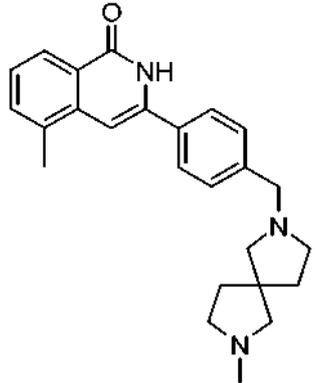
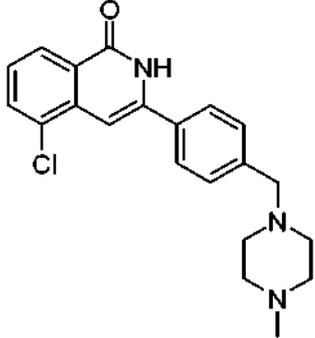
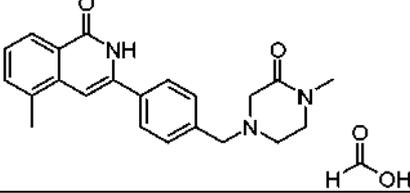
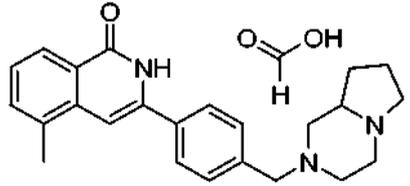
	IQ-121	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,49 min; m/z 398 [M+1] <sup>+</sup>	77 mg, 39 %, sólido de color crema
		AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 9,80 min; m/z 611 [M+1] <sup>+</sup>	3,8 mg, 2 %, sólido de color blanco
	IQ-031	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,44 min; m/z 313 [M+1] <sup>+</sup>	138 mg, 67 %, sólido de color crema
	IQ-030	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,83 min; m/z 347 [M+1] <sup>+</sup>	2 mg, 1 % sólido de color amarillo
	IQ-032	AnalpH2_MeO H-QC: Tr 4,90 min; m/z 297 [M+1] <sup>+</sup>	175,1 mg, 91 % sólido de color crema
	IQ-034	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,94 min; m/z 293 [M+1] <sup>+</sup>	133 mg, 58 % sólido de color amarillo pálido

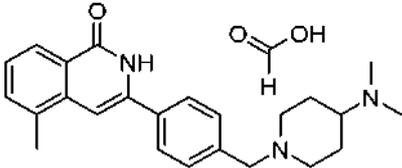
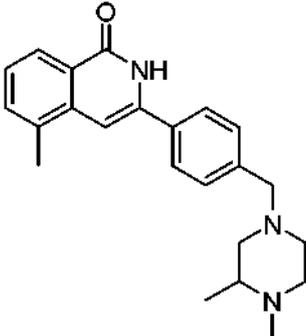
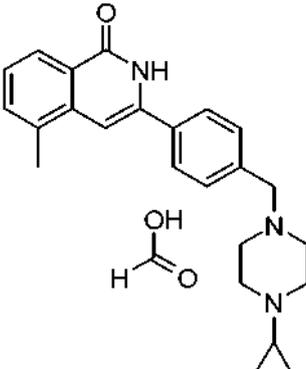
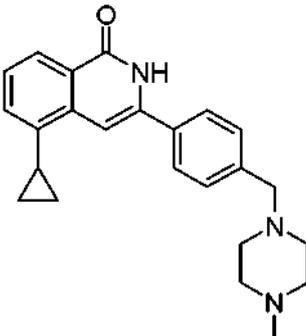
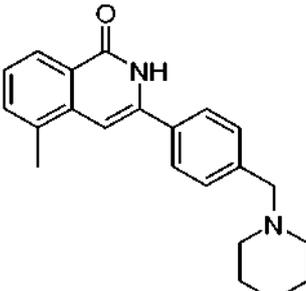
	<p>IQ-147</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 8,32 min; m/z 448 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>36 mg, 8 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-089</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 6,02 min; m/z 460 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>11,8 mg, 31 %, espuma de color blanquecina</p>
	<p>IQ-069</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 6,51 min; m/z 438 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>111 mg, 51 %, sólido de color rosa</p>
	<p>IQ-066</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 6,45 min; m/z 448 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>131 mg, 43 %, sólido de color crema</p>

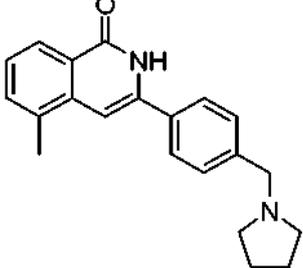
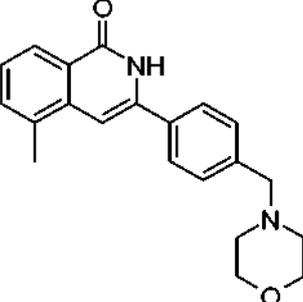
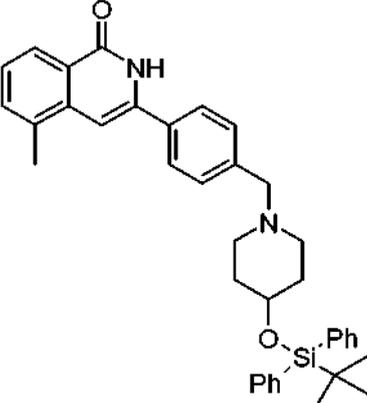
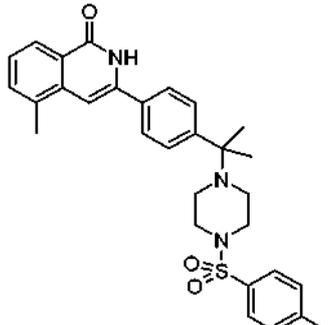
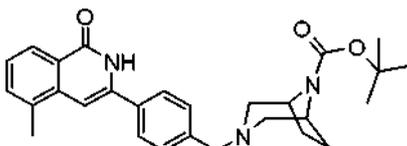
	<p>IQ-064</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,05 min; m/z 496 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>28 mg, 7,3 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-061</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 8,89 min; m/z 462 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>180 mg, 46 %, sólido de color crema</p>
	<p>IQ-060</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 6,03 min; m/z 448 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>160 mg, 38 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-085</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,01 min; m/z 446 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>37 mg, 18 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-143</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 7,21 min; m/z 448 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>98 mg, 30 %, sólido de color blanco</p>

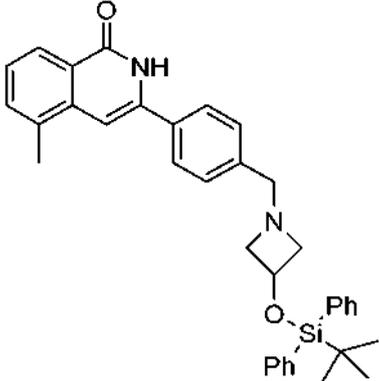
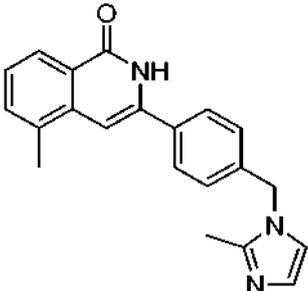
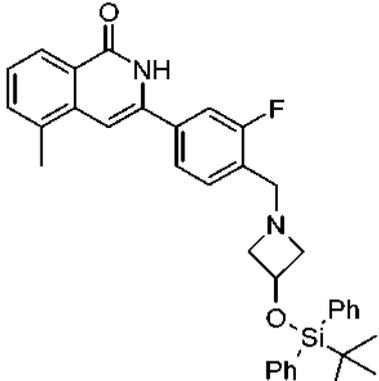
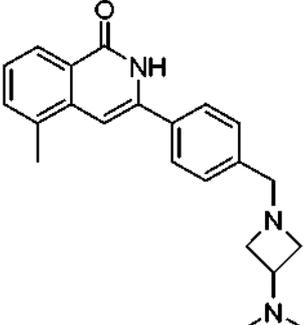
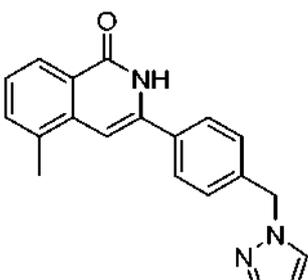
	IQ-142	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,42 min; m/z 448 [M+1] <sup>+</sup>	164 mg, 50 %, sólido de color blanco
	IQ-047	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,82 min; m/z 460 [M+1] <sup>+</sup>	38 mg, 16 %, sólido de color blanco
	IQ-044	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,91 min; m/z 454 [M+1] <sup>+</sup>	138 mg, 46 %, sólido de color blanco
	IQ-040	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 6,41 min; m/z 434 [M+1] <sup>+</sup>	395 mg, 46 %, sólido de color blanco

	IQ-058	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,21 min; m/z 452 [M+1] <sup>+</sup>	120 mg, 39 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-039	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,23 min; m/z 337 [M+1] <sup>+</sup>	29 mg, 11 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-038	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,47 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	615 mg, 59 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,56 (s a, 1 H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1 H), 3,51 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s a, 8H), 2,16 (s, 3H).
	IQ-048	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,77 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	44 mg, 15 %, sólido de color crema
	IQ-056	AnalpH9_MeO H_QC(Sunfire 1): Tr 7,22 min; m/z 382 [M+1] <sup>+</sup>	16 mg, 4 %, sólido de color beis claro

	<p>IQ-065</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 4,49 min; m/z 362 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>14 mg, 5 %, sólido de color crema</p>
	<p>IQ-088</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(Sunfire) : Tr 2,93 min; m/z 388 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>12 mg, 13 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-043</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,75 min; m/z 368 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>92 mg, 38 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-054</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC(Sunfire) : Tr 6,13 min; m/z 362 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>19 mg, 6 %, sólido de color naranja pálido</p>
	<p>IQ-087</p>	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,69 min; m/z 374 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>17 mg, 16 %, sólido de color naranja</p>

	IQ-053	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,09 min; m/z 376 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>14 mg, 3 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,53 (s a, 1 H), 8,30 (s, ácido fórmico CHO, 0,5H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,50 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).</p>
	IQ-052	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,70 min; m/z 362 [M+1]<sup>+</sup></p>	37 mg, 21 %, sólido de color blanco
	IQ-050	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,60 min; m/z 374 [M+1]<sup>+</sup></p>	9 mg, 8,5 %, sólido de color beis
	IQ-046	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,81 min; m/z 374 [M+1]<sup>+</sup></p>	154 mg, 32 %, sólido de color amarillo
	IQ-037	<p>AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,27 min; m/z 665 [2M+1]<sup>+</sup></p>	79 mg, 30 %, sólido de color beis

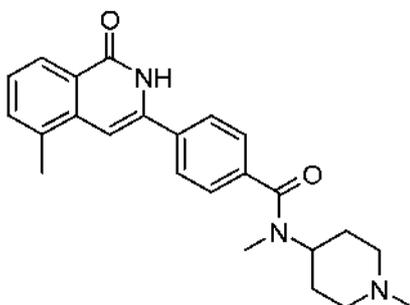
	IQ-036	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,12 min; m/z 319 [M+1] <sup>+</sup>	172 mg, 68 %, sólido de color amarillo/naranja
	IQ-035	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,11 min; m/z 335 [M+1] <sup>+</sup>	51 mg, 19 %, sólido de color blanco
		AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,86 min m/z 587[M+1] <sup>+</sup> .	213 mg, 46 %, sólido de color blanco
	IQ-148	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,99 min m/z 516[M+1] <sup>+</sup> .	34 mg (29 %) Sólido de color blanco
	IQ-155	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 7,77 min m/z 460[M+1] <sup>+</sup> .	32 mg, 23 %, sólido de color blanco

	Intermedio para IQ-167	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,77 min; m/z 559 [M+1] <sup>+</sup>	210 mg, 89 %, sólido de color blanquecino
	IQ-168	AnalpH2_MeO H_QC(2): Tr 4,74 min; m/z 330 [M+1] <sup>+</sup>	8,2 mg, 52 %, sólido de color amarillo pálido RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,59 (s a, 1 H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1 H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,24 (s, 1 H), 6,87 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).
	Intermedio para IQ-169	AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,89 min; m/z 577 [M+1] <sup>+</sup>	35 mg, 54 %, sólido de color crema
	IQ-174	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 4,77 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	119,5 mg, 43 %, sólido de color blanquecino
	IQ-182	AnalpH2_MeO H_QC(2): Tr 7,52 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	61 mg, 10 % sólido de color blanquecino RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,57 (s a, 1 H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (s, 1 H), 6,30 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

Esquema A, Etapa B (Protocolo 2): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona protegidas con Boc de fórmula 4 a través del protocolo de adición inverso

N-Metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (IQ-100)

5



A una solución de *N,N*-dietil-2,3-dimetil-benzamida (578 mg, 2,82 mmol) en THF anhidro (3 ml) en N<sub>2</sub> a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en *n*-hexanos, 2,4 ml, 5,92 mmol) para dar una solución de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se transfirió gota a gota, mediante una jeringa, a un recipiente de reacción que contenía 4-ciano-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida (725 mg, 2,82 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C y en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3,5 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el sólido resultante se trituró con 2:1 de isohexano/EtOAc, se filtró y se secó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar *N*-metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (487 mg, 44 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,80-11,41 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 3,31 (s, 3H), 2,96-2,70 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,23-1,96 (m, 3H), 1,93-1,71 (s a, 2H), 1,71-1,53 (s a, 2H).  
 AnalpH2\_MeOH\_QC(Sunfire): Tr 4,29 min; m/z 390 [M+1]<sup>+</sup>.

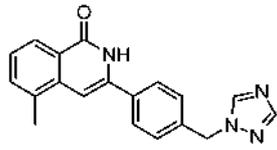
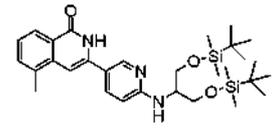
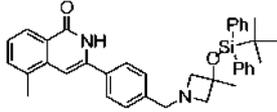
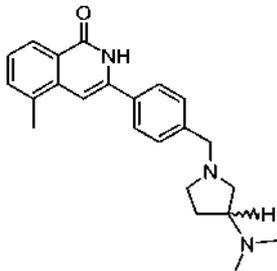
20

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

25

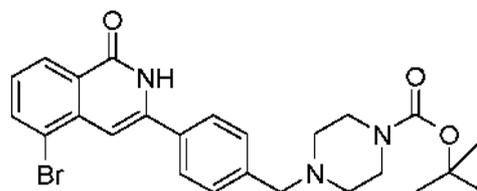
Tabla 11: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-105	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 4,97 min; m/z 388 [M+1] <sup>+</sup>	2,7 mg, 3 %, sólido de color blanco
	IQ-106	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 4,98 min; m/z 390 [M+1] <sup>+</sup>	4 mg, 2 %, sólido de color blanco

	IQ-171	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 7,41 min; m/z 317 [M+1] <sup>+</sup>	8,5 mg, 4 %, sólido de color blanco
	Intermedio para IQ-219	AnalpH2_MeOH_4 min(3) : Tr 2,59 min; m/z 554 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto
	Intermedio para IQ-172	AnalpH2_MeOH_4 min(3) : Tr 2,86 min; m/z 573 [M+1] <sup>+</sup>	63 mg, 27 %, sólido de color blanco
	IQ-173	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 4,46 min; m/z 363 [M+1] <sup>+</sup>	41 mg, 23 %, sólido de color blanco

Esquema A, Etapa B (Protocolo 3): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona protegida con Boc de fórmula 4 (Protocolo LDA)

5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico (IQ-149)

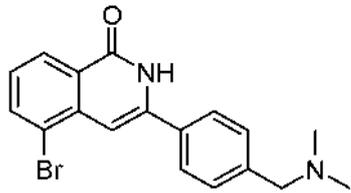


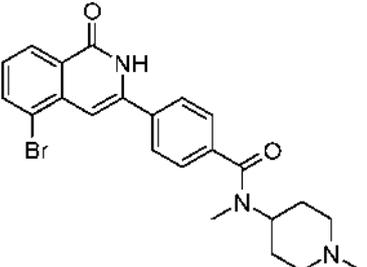
10 A una solución en agitación de *N,N*-diisopropilamina (1,56 ml, 11,10 mmol) en THF (5 ml) en N<sub>2</sub> a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (4,44 ml, 11,10 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 20 min, tiempo después del cual se añadió una solución de 3-bromo-*N,N*-dietil-2-metil-benzamida (1 g, 3,70 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-carboxílico (1,15 g, 3,70 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h.

15 La reacción se interrumpió con hielo y agua, se añadió EtOAc y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 100 % para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color crema (1,22 g, 66 %).  
AnalpH2\_MeOH\_QC: Tr 6,94 min; m/z 498 [M+1]<sup>+</sup>.

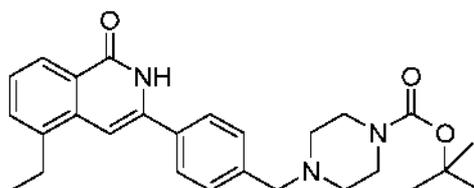
20 Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 12: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-033	AnalpH2_MeOH_QC: Tr 5,40 min; m/z 357 [M+1] <sup>+</sup>	56 mg, 15 % sólido de color crema

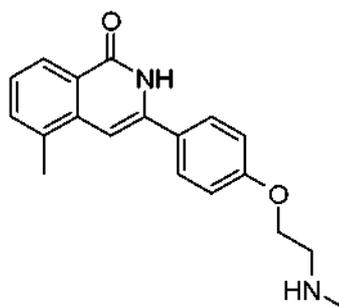
	IQ-156	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 1,85 min; m/z 454 [M+1] <sup>+</sup> .	122 mg, 71 %, sólido de color amarillo pálido
---	--------	---	---

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-etil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico (IQ-151)



- 5 A una solución en agitación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,4 mmol) en THF anhidro (4 ml) en N<sub>2</sub> se le añadieron diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (14 mg, 0,02 mmol), CeCl<sub>3</sub> (99 mg, 0,4 mmol) y AlEt<sub>3</sub> (1 M en hexanos, 1,5 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 4 h. La reacción se interrumpió con hielo, se diluyó con sales acuosas de la Rochelle 0,5 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sales de la Rochelle (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-etil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color naranja (83 mg, 61 %).
- 10
- 15 AnalpH2\_MeOH\_QC(1):Tr 5,13 min; m/z 446 [M+1]<sup>+</sup>.

5-Metil-3-[4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-127)



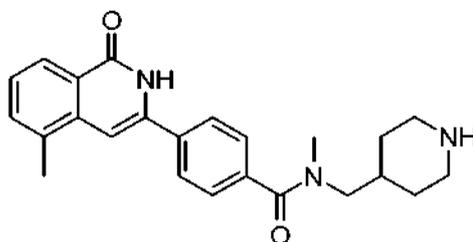
- 20 Se añadió cloroformiato de 1-cloro-etilo (97 mg, 0,68 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml) a una solución de 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (35 mg, 0,109 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,6 ml) enfriada a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un microondas (300 W, 180 °C, 15 min), después se concentró al vacío y se añadió EtOH (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h, se dejó enfriar y se pasó a través de un cartucho SCX-2 (1 g), eluyendo con NH<sub>3</sub> 0,5 M en MeOH. El material en bruto se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 5-metil-3-[4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 12 %).
- 25
- AnalpH2\_MeOH\_QC: Tr 5,43 min; m/z 309 [M+1]<sup>+</sup>.

30

Esquema A, Etapa C (Protocolo 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con BOC)

N-Metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-piperidin-4-ilmetil-benzamida (IQ-093)

5



Al éster *terc*-butílico del ácido 4-({metil-[4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoil]-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (170 mg, 0,35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener *N*-metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N*-piperidin-4-ilmetil-benzamida en forma de un sólido de color naranja pálido (44 mg, 33 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,09 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7,50 (d a,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,45 (d a,  $J = 8$  Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 3,35 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 3,15 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 2,97 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1 H), 2,51 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,84 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,61 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 1,42 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 1,11-1,08 (m, 1H), 0,70-0,68 (m, 1H).

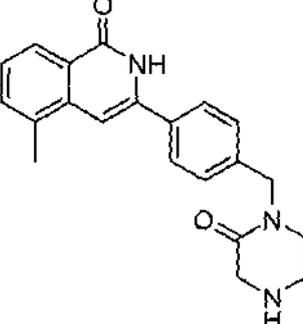
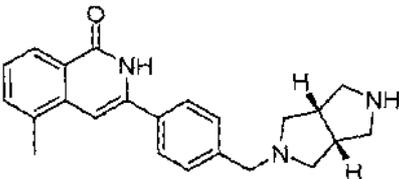
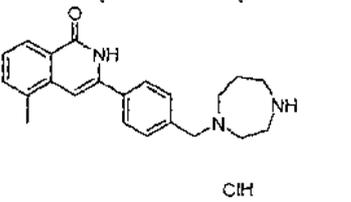
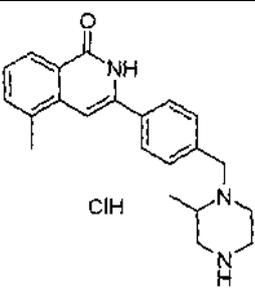
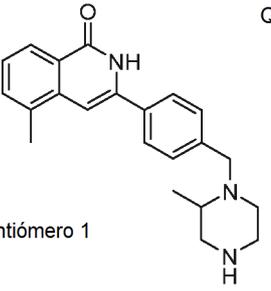
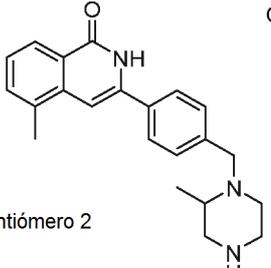
AnalpH2\_MeOH\_QC(Sunfire1): Tr 4,49 min;  $m/z$  390  $[\text{M}+1]^+$ .

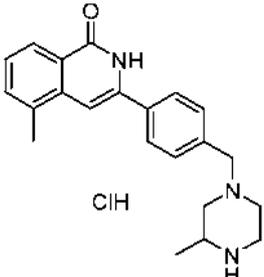
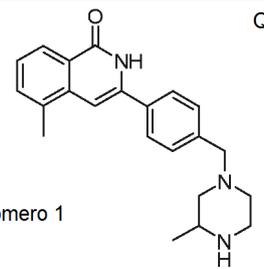
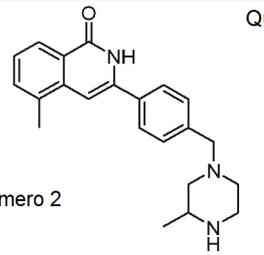
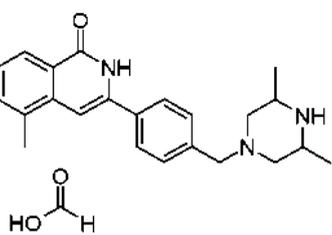
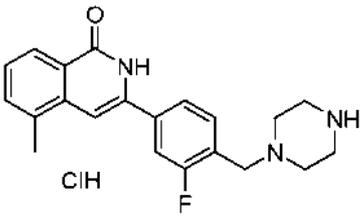
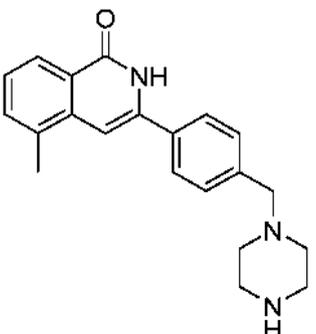
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

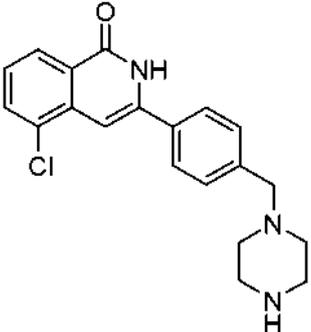
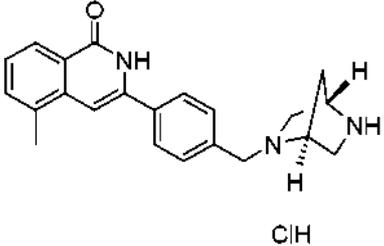
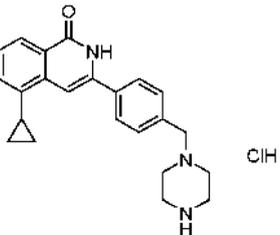
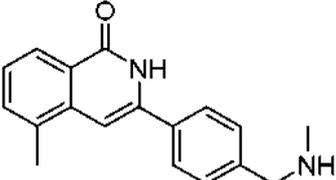
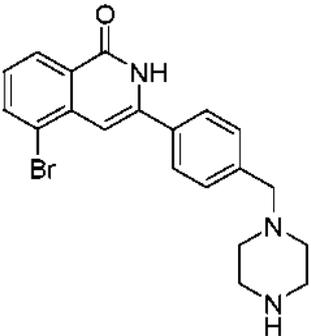
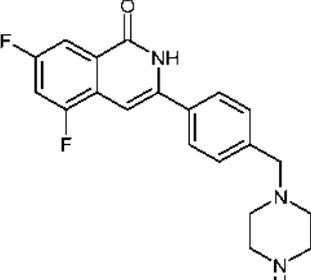
20

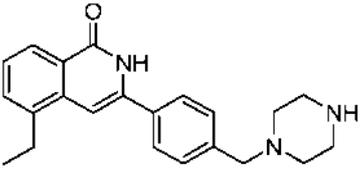
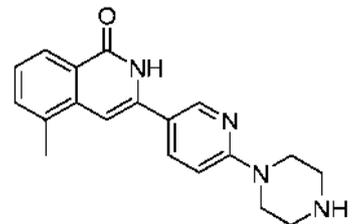
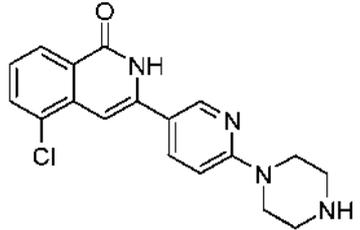
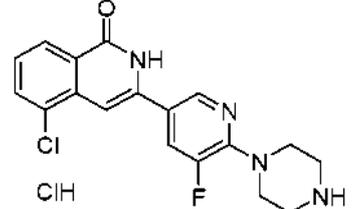
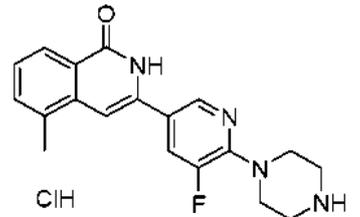
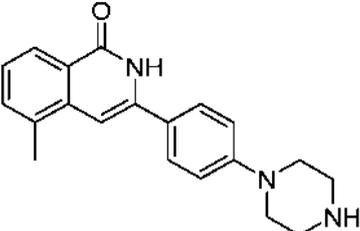
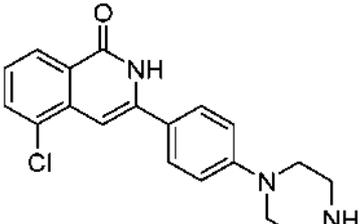
Tabla 13: 2H-isoquinolin-1-ona Fórmula 5

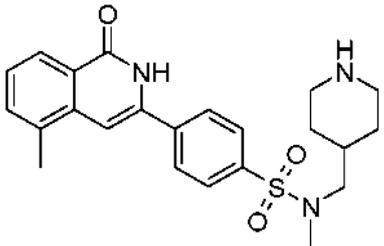
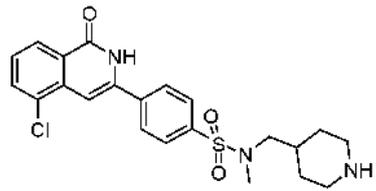
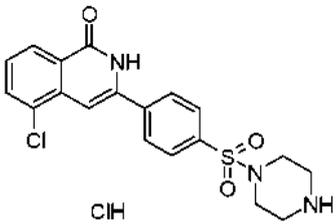
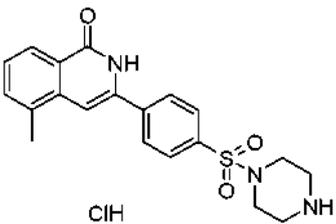
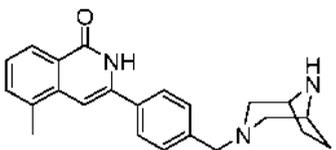
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-094	AnalpH2_MeOH_QC(Sunfire1): Tr 4,82 min; $m/z$ 410 $[\text{M}+1]^+$	66 mg, 60 %, sólido de color blanco
	IQ-070	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 5,19 min; $m/z$ 338 $[\text{M}+1]^+$	63 mg, 94 %, sólido de color rosa pálido
	IQ-067	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 5,57 min; $m/z$ 348 $[\text{M}+1]^+$	14 mg, 12 %, sólido de color naranja

	<p>IQ-073</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,32 min; m/z 348 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>7 mg, 28 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-090</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 3,96 min; m/z 360 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>48 mg, 33 %, sólido de color amarillo pálido</p>
	<p>IQ-062</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 4,23 min; m/z 348 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>211 mg, 100 %, sólido de color naranja pálido</p>
	<p>IQ-051-1</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,65 min; m/z 348 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>108 mg, 77 %, sólido de color crema</p>
<p>Quiral</p>  <p>Enantiómero 1</p>	<p>IQ-051-2</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,47 min; m/z 348 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>10,2 mg, recuperación del 35 %, sólido de color blanquecino; obtenido a través de Chiral_Method_2</p>
<p>Quiral</p>  <p>Enantiómero 2</p>	<p>IQ-051-3</p>	<p>AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,47 min; m/z 348 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>8,3 mg, recuperación del 29 %, sólido de color blanquecino; obtenido a través de Chiral_Method_2</p>

 <p>ClH</p>	IQ-084-3	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,61 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	34 mg, 42 %, sólido de color crema
 <p>Enantiómero 1</p> <p>Quiral</p>	IQ-084-1	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): Tr 4,67 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	4,5 mg, recuperación del 13 %, sólido de color blanco; obtenido a través de Chiral_Method_1
 <p>Enantiómero 2</p> <p>Quiral</p>	IQ-084-2	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): Tr 4,66 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	3,5 mg, recuperación del 11 %, sólido de color blanco; obtenido a través de Chiral_Method_1
 <p>HO-C(=O)-H</p>	IQ-063	AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,56 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	87 mg, 55 %, sólido de color crema
 <p>ClH</p>	IQ-059	AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,51 min; m/z 352 [M+1] <sup>+</sup>	112 mg, 100 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-082	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,36 min; m/z 334 [M+1] <sup>+</sup>	107 mg, 38 %, sólido de color blanco

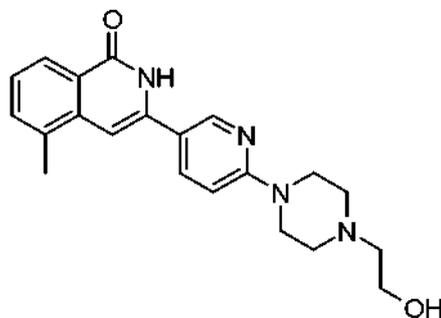
	IQ-083	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,87 min; m/z 354 [M+1] <sup>+</sup>	115 mg, 97 %, sólido de color amarillo
	IQ-086	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 4,77 min; m/z 346 [M+1] <sup>+</sup>	22 mg, 72 %, sólido de color blanco
	IQ-049	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,91 min; m/z 360 [M+1] <sup>+</sup>	25 mg, 96 %, sólido de color blanquecino
	IQ-029	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,00 min; m/z 279 [M+1] <sup>+</sup>	9 mg, 24 %, sólido de color blanquecino
	IQ-150	AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,83 min; m/z 400 [M+1] <sup>+</sup>	367 mg, 56 %, sólido de color crema
	IQ-158	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,62 min; m/z 356 [M+1] <sup>+</sup>	22 mg, 65 % sólido de color blanco

	IQ-081	AnalpH2_MeOH_Q C(1): Tr 5,71 min; m/z 348 [M+1] <sup>+</sup>	29 mg, 48 %, sólido de color melocotón pálido
	IQ-028-1	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): Tr 4,29 min; m/z 321 [M+1] <sup>+</sup>	212 mg, 45 %, sólido de color naranja RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,42 (s a, 1 H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,9 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,53 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H).
	IQ-027	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): Tr 4,73 min; m/z 341 [M+1] <sup>+</sup>	460 mg, 66 %, sólido de color amarillo pálido RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1,2,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,6 Hz, 1,0 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1 H), 3,54-3,52 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 4H).
	IQ-024	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,74 min; m/z 359 [M+1] <sup>+</sup>	82 mg, 67 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-023	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,41 min; m/z 339 [M+1] <sup>+</sup>	51 mg, 97 %, sólido de color amarillo
	IQ-016	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,35 min; m/z 320 [M+1] <sup>+</sup>	59 mg, 41 %, sólido de color beis
	IQ-014	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 5,65 min; m/z 340 [M+1] <sup>+</sup>	20 mg, 10 %, sólido de color amarillo

	IQ-115	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): TA 4,81 min; m/z 426 [M+1] <sup>+</sup> .	60 mg, 32 %, sólido de color crema
	IQ-116	AnalpH2_MeOH_Q C(Sunfire1): TA 5,13 min; m/z 446 [M+1] <sup>+</sup> .	36 mg, 21 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-124	AnalpH2_MeOH_Q C: TA 5,79 min; m/z 404 [M+1] <sup>+</sup> .	146 mg, 89 %, sólido de color amarillo
	IQ-123	AnalpH2_MeOH_Q C: TA 5,50 min; m/z 384 [M+1] <sup>+</sup> .	54 mg, 59 %, sólido de color amarillo
	IQ-159	AnalpH2_MeOH_Q C: Tr 6,08 min; m/z 360 [M+1] <sup>+</sup> .	4,4 mg, 17 % sólido de color crema pálido

Esquema A, Etapa C (Protocolo 2): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con TBSMS)

5 3-(6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-011)



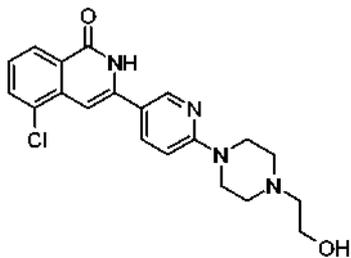
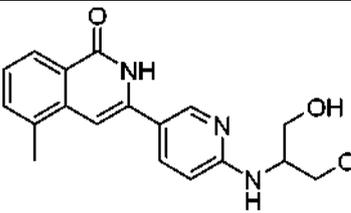
- 10 A una solución de 3-(6-[4-(2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (214 mg, 0,45 mmol) en THF (1,5 ml) a 5 °C se le añadió gota a gota TBAF 1 M/THF (0,58 ml, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 3-(6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (27 mg, 16 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,61-11,29 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,54-2,52 (m, 4H), 2,44 (t, J = 5 Hz, 2H).  
 AnalpH2\_MeOH\_QC: Tr 5,04 min; m/z 365 [M+1]<sup>+</sup>.

5

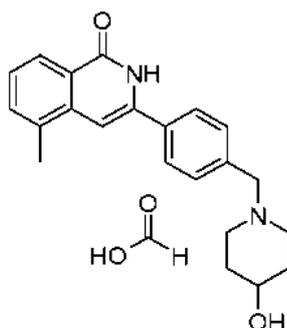
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 14: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 5

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-012	AnalpH2_MeOH_QC: Tr 5,40 min; m/z 385 [M+1] <sup>+</sup>	21 mg, 12 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-219	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 5,08 min; m/z 326 [M+1] <sup>+</sup>	65 mg, 13 %, sólido de color blanco

10 Esquema A, Etapa C (Protocolo 3): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con TBDPS)

3-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-074)



15

A una solución en agitación de 3-[4-[4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (213 mg, 0,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió HCl metanólico 1,25 M (1 ml) y la reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (80 mg, 64 %).

20

AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,03 min; m/z 349 [M+1]<sup>+</sup>.

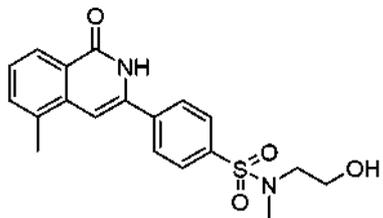
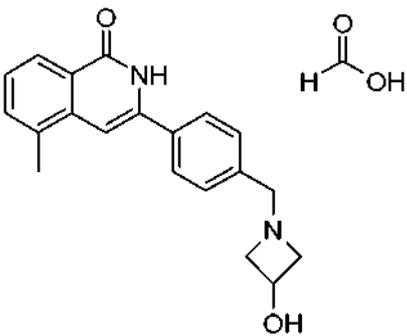
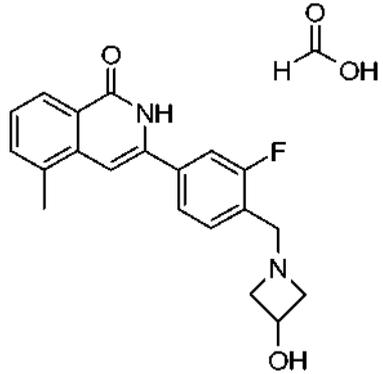
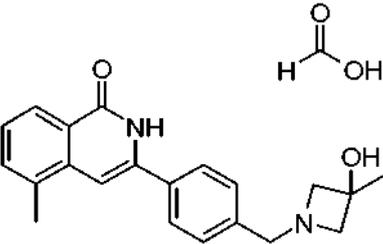
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,63-11,35 (s a, 1H), 8,15 (s, 0,8H), 8,07 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,56 (d con acoplamiento fino, J = 7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,66-4,52 (s a, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H).

25

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

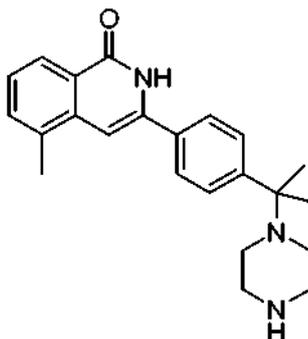
30

Tabla 15: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 5

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-120	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,31 min; m/z 373 [M+1] <sup>+</sup>	39 mg, 60 %, sólido de color blanco
	IQ-167	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,04 min; m/z 321 [M+1] <sup>+</sup>	70 mg, 50 %, sólido de color blanquecino
	IQ-169	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,11 min; m/z 339 [M+1] <sup>+</sup>	3,5 mg, 15 %, sólido de color blanquecino
	IQ-172	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,09 min; m/z 335 [M+1] <sup>+</sup>	17 mg, 49 %, sólido de color blanquecino

Esquema A, Etapa C (Protocolo 4): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con tosilo) (IQ-075)

5

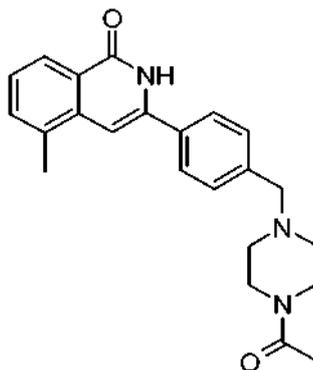


A una solución de 5-metil-3-(4-{1-metil-1-[4-(tolueno-4-sulfonyl)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,064 mmol) en HBr (33 % p/p en ácido acético) (0,25 ml) se le añadió ácido 4-hidroxibenzoico (27 mg, 0,194 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a TA, tiempo después del cual la reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5-metil-3-[[4-(1-metil-1-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color naranja pálido (1,06 mg, 4,5 %).

AnalpH2\_MeOH\_QC(1): TA 6,01 min; m/z 362 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema A, Etapa D (Protocolo 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 6 (a través de acilación)

10 3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-055)



15 A una solución en agitación de ácido acético (0,005 ml, 0,068 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadieron TBTU (22 mg, 0,068 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,20 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min a TA. Después, se añadió 5-metil-3-(4-piperazin-1-ilmetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona (23 mg, 0,068 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 3-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 9 %).

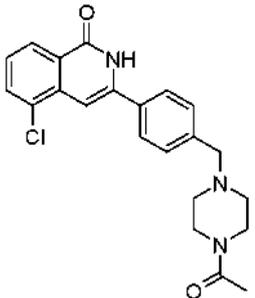
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,70-11,38 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,46-3,42, (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,99 (3H, s).

AnalpH2\_MeOH\_QC(Sunfire): Tr 4,38 min; m/z 376 [M+1]<sup>+</sup>.

25 Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 16 Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 6

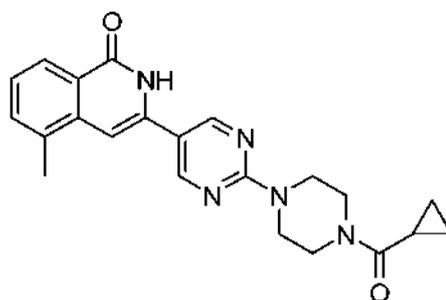
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-017	AnalpH2_MeOH_QC: Tr 7,76 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	18 mg, 36 %, sólido de color beis
	IQ-015	AnalpH2_MeOH_QC: Tr 8,16 min; m/z 382 [M+1] <sup>+</sup>	11 mg, 43 %, sólido de color amarillo

	IQ-045	AnalpH2_M eOH_QC Tr 5,62 min m/z 396 [M+1] <sup>+</sup> .	17 mg, 42 %, sólido de color blanco
---	--------	---	-------------------------------------

Esquema A, Etapa D (Protocolo 2): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 6 (a través de acilación)

3-[2-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-157)

5



Se añadió cloruro de ciclopropilcarbonilo (9  $\mu$ l, 2,28 mmol) a una solución en agitación de 5-metil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (23  $\mu$ l, 0,132 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó agitar durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 45 %).

10

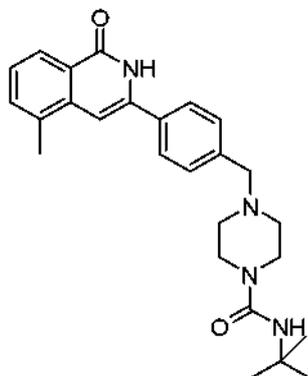
15

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,82-11,11 (s a, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,05 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1 H), 7,55 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1 H), 7,35 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1 H), 6,84 (s, 1 H), 3,96-3,76 (m a, 6H), 3,64-3,54 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 0,82-0,70 (m, 4H).

AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 8,05 min; m/z 390 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema A, Etapa D (Protocolo 3): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 6 (formación de urea) (IQ-068)

20



A una solución en agitación de 5-metil-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) se le añadió isocianato de *tert*-butilo (0,014 ml, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, tiempo después del cual el disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar *tert*-butilamida del ácido 4-[4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 54 %).

25

30

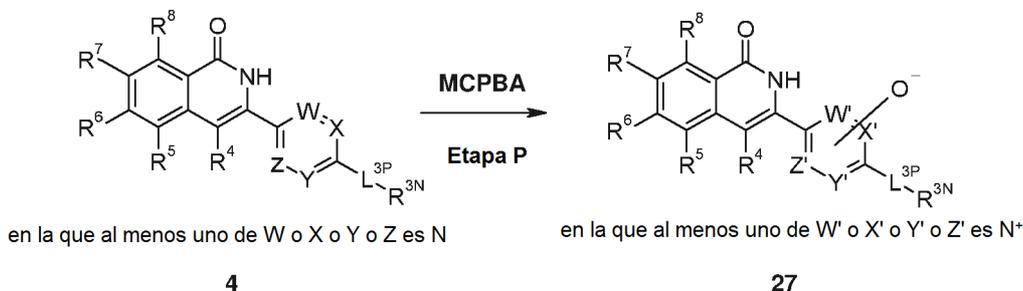
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,50-11,12 (s a, 1H), 7,83 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,55 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7,32 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7,19 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7,13 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 6,62 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,03-3,01, (m, 4H) 2,32 (s, 3H),

2,10-2,08 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).  
 AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,83 min; m/z 433 [M+1]<sup>+</sup>.

Síntesis de derivados de 3-(1-Oxi-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona **27**

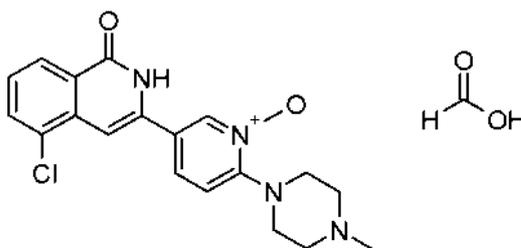
5

**Esquema H**



Esquema H, Etapa P: N-oxidación de derivados de 3-(piridinil)-2H-isoquinolin-1-ona **27**

10 5-Cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-oxi-piridin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-002-2)



15 Se añadió MCPBA (41 mg, 0,184 mmol) a una solución de 5-cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-  
 -piridin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona (58 mg, 0,164 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) a -78 °C y se dejó calentar a TA y se agitó esta  
 temperatura durante un adicional de 40 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado  
 (2 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de EtOAc. la capa orgánica combinada se concentró al vacío y se pasó a través  
 20 de un cartucho de SCX-2 (5 g), eluyendo con NH<sub>3</sub> al 10 % /MeOH. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío  
 y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener  
 5-cloro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1-oxi-piridin- 3-il]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco  
 (19 mg, 33 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,30-12,00 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,31 (s, 0,6H), 8,17 (d, J = 9 Hz, 1H),  
 8,01 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,29-4,27  
 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).

25 AnalpH9\_MeOH\_QC: Tr 7,20 min; m/z 371 [M+1]<sup>+</sup>.

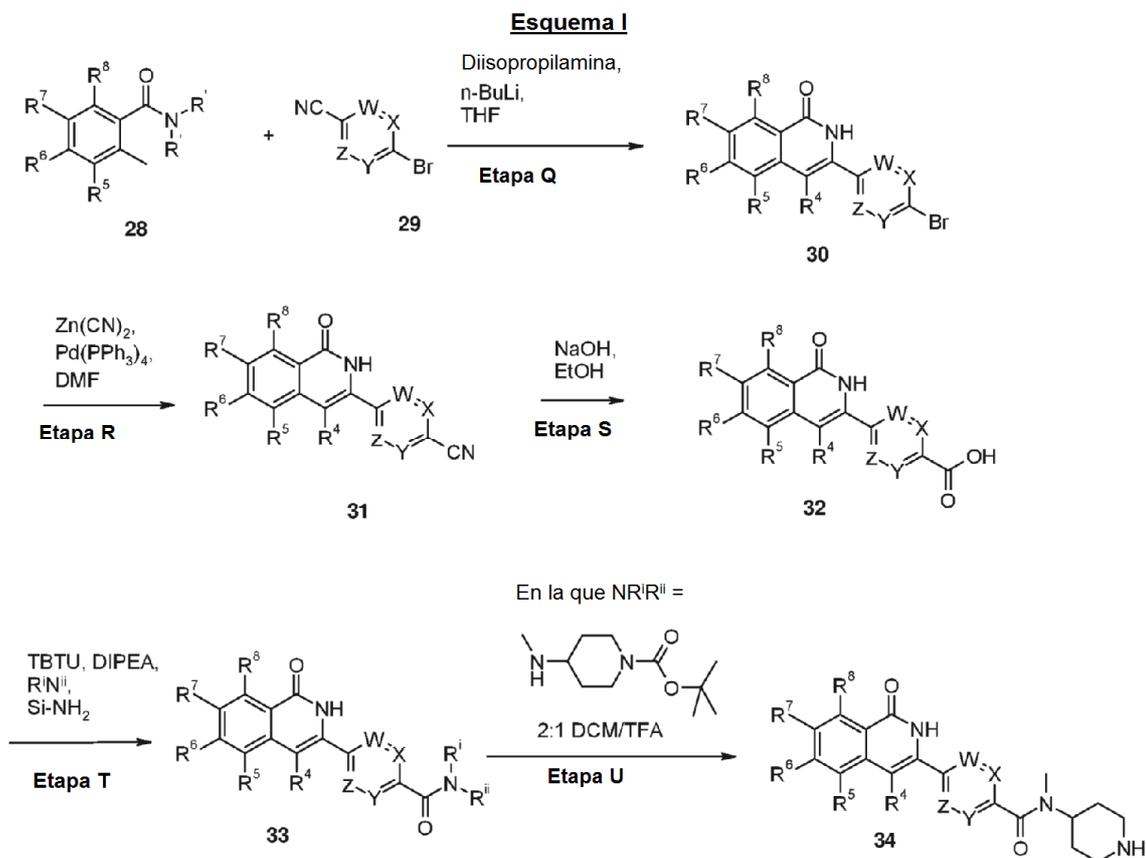
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 17: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona **27**

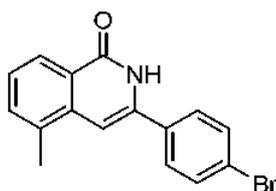
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-028-2	AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire1): Tr 5,86 min; m/z 337 [M+1] <sup>+</sup>	48 mg, 57 %, sólido de color pardo

30

Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 34

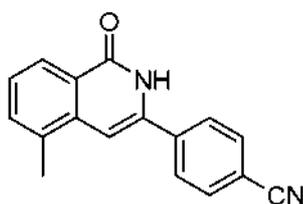


5 Esquema I, Etapa Q Síntesis de 3-(4-Bromo-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona



10 A *N,N*-diisopropilamina (2,54 ml, 18 mmol) en THF anhidro (15 ml), en  $N_2$  a  $-78^\circ C$  se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en n-hexanos, 7,2 ml, 18 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de *N,N*-dietil-2,3-dimetil-benzamida (1,23 g, 6 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió gota a gota para dar una solución de color rojo oscuro. Después de 20 minutos a  $-78^\circ C$ , se añadió gota a gota 4-bromobenzonitrilo (1,09 g, 6 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota en hielo, tras lo que se retiró por precipitación un sólido de color amarillo pálido. El sólido se trituroó con isohexano/EtOAc (2:1), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-(4-bromo-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,1 g, 58 %). AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 3,25 min; m/z 314  $[M+1]^+$ .

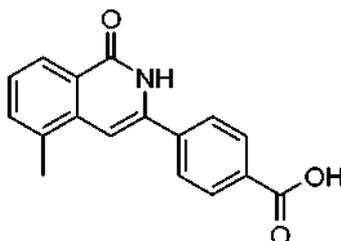
20 Esquema I, Etapa R: Síntesis de 4-(5-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzonitrilo



Se agitaron 3-(4-bromo-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (200 mg, 0,64 mmol), cianuro de cinc (90 mg, 0,76 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (74 mg, 0,064 mmol) en DMF (2,1 ml) y se desgasificaron con N<sub>2</sub>. Las mezclas de reacción se irradiaron usando un microondas (300 W, 180 °C, 30 min). Las mezclas de reacción se combinaron y el precipitado resultante se filtró, se lavó con DMF y agua y se secó para dar 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)-benzonitrilo en forma de un sólido de color amarillento (718 mg, 79 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,83 min; m/z 261 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema I. Etapa S: Síntesis de ácido 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoico

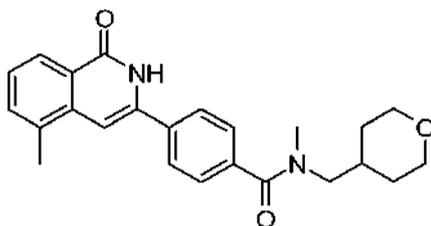


A 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzonitrilo (100 mg, 0,38 mmol) se le añadió NaOH 2 M (1,5 ml) y la mezcla de reacción se irradió usando un microondas (300 W, 130 °C, 20 min). Las mezclas de reacción se diluyeron con agua y se ajustaron a pH 2 con HCl 2 M, después de lo cual un sólido de color amarillo pálido se retiró por precipitación de la solución. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió en DMF y se pasó a través de un cartucho de Si-tiol para retirar cualquier paladio residual, eluyendo con DMF. El eluyente se retiró al vacío para dar ácido 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoico en forma de un sólido de color amarillo pálido (120 mg, 63 %).

AnalpH9\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,24 min; m/z 280 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema I. Etapa T: Síntesis de derivados de 3-benzamida-5-metil-2H-Isoquinolin-1-ona de fórmula 33

N-Metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida (IQ-097)



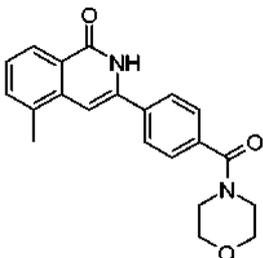
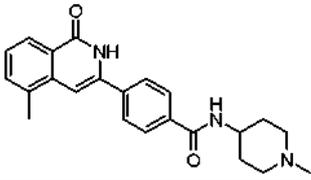
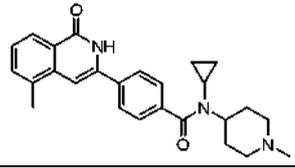
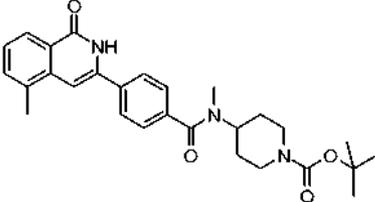
Al ácido 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoico (35 mg, 0,125 mmol), se le añadieron TBTU (40 mg, 0,125 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina 0,36 M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,35 ml, 0,125 mmol) y DMF anhidra (0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, tiempo después del cual se añadió metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina (19 mg, 0,15 mmol) en DMF anhidra (0,45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de Si-NH<sub>2</sub> (1 g), eluyendo con DMF (2 x volúmenes de columna), MeOH (2 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener N-metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-benzamida en forma de una espuma de color amarillo (24 mg, 48 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,69-11,54 (s a, 1H), 8,09 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,52 (d a, *J* = 8 Hz, 1H), 7,46 (d a, *J* = 8 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,90 (d a, *J* = 11 Hz, 1H), 3,75 (d a, *J* = 11 Hz, 1H), 3,40-3,17 (m, 4H), 2,99 (s a, 1H), 2,94 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08-1,82 (m a, 1H), 1,63 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 1,44 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 1,32-1,25 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H).

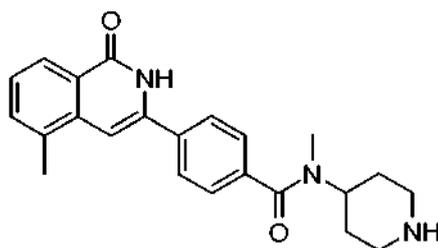
AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 7,69 min; m/z 391 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos

Tabla 18: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 33

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-107	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 7,44 min; m/z 349 [M+1] <sup>+</sup>	12 mg, 51 %, sólido de color blanco
	IQ-146	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,27 min; m/z 376 [M+1] <sup>+</sup>	16 mg, 35 %, sólido de color blanquecino
	IQ-098	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,51 min; m/z 416 [M+1] <sup>+</sup>	15 mg, 29 %, sólido de color blanquecino
	IQ-153	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 3,15 min; m/z 476 [M+1] <sup>+</sup>	21 mg, 100 %, sólido de color beis

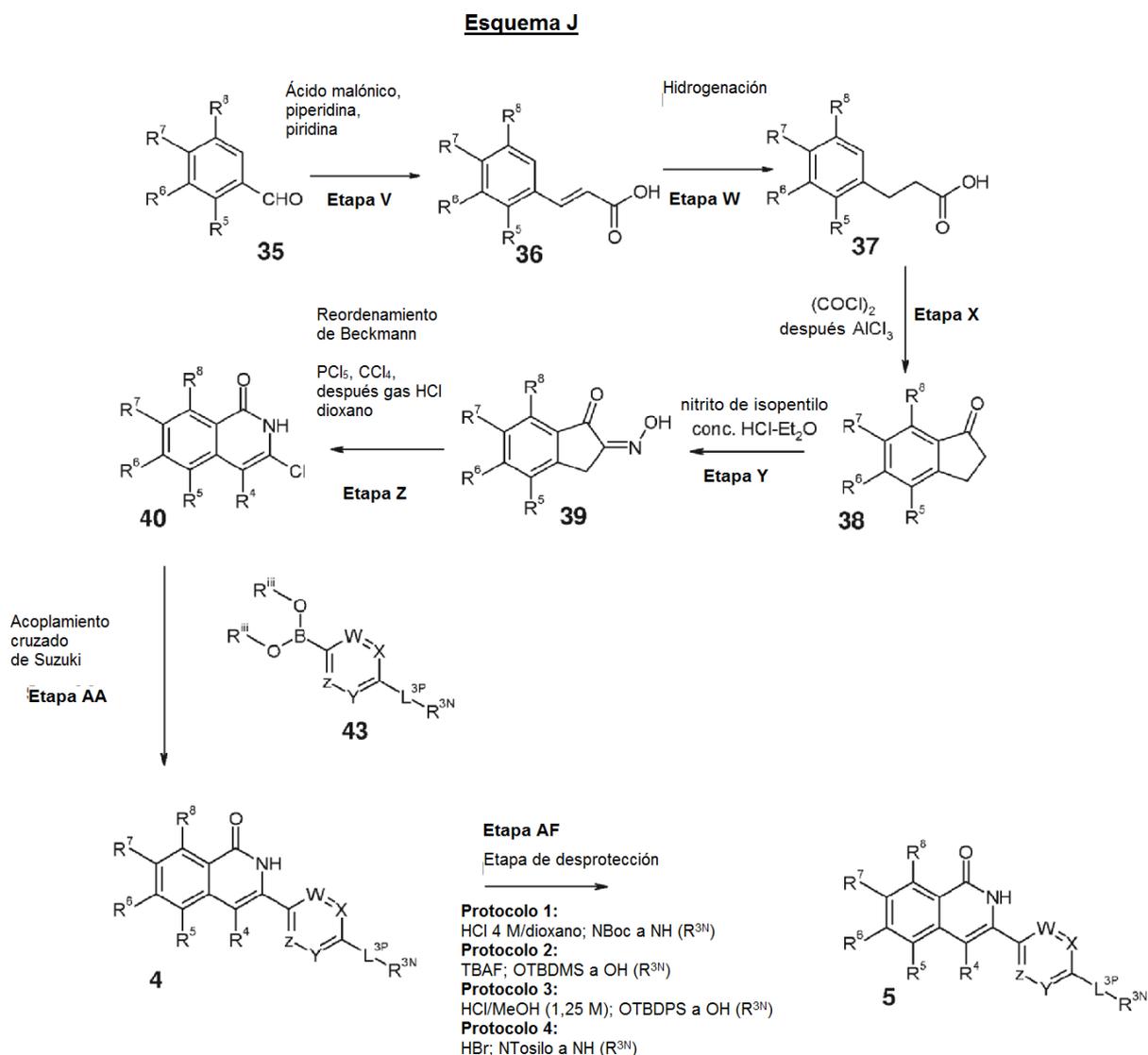
## Esquema I. Etapa U: Síntesis de derivados de 3-benzamida-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 34

5 N-Metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-piperidin-4-il-benzamida (IQ-096)

Al éster *terc*-butílico del ácido 4-{metil-[4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoil]-amino} -piperidin-1-carboxílico (21 mg, 0,044 mmol) se le añadió 2:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío, se volvió a disolver en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX-2 (1 g). La columna se lavó con MeOH (4 x volúmenes de columna), el producto deseado se eluyó del cartucho con NH<sub>3</sub> 0,5 M/MeOH (4 x volúmenes de columna) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener N-metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-piperidin-4-il-benzamida en forma de un sólido de color blanco (2,4 mg, 14 %).

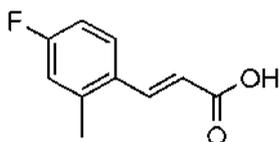
AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,10 min; m/z 376 [M+1]<sup>+</sup>.

Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4 y 5 (a través de la Ruta 2)



5 Esquema J, Etapa V: Síntesis de derivados de ácido fenilacrílico de fórmula 36

Ácido (*E*)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrílico

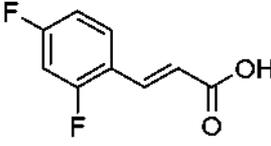
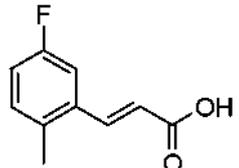


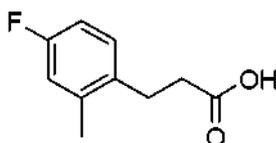
10 Una solución en agitación de 4-fluoro-2-metil-benzaldehído (20 g, 144,9 mmol) y ácido malónico (30,1 g, 289,8 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a 50 °C. Se añadió piperidina (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió TA y se vertió en una solución acuosa enfriada de HCl acuoso 1 N (1500 ml), el precipitado resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo 60-80 y se secó al vacío para obtener ácido (*E*)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)acrílico (18 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).  
 Analph2\_MeCN\_FA\_7 min(XTERRA1.m): Tr 3,34 min; m/z 181 [M+1]<sup>+</sup>.

20 Los siguientes derivados de ácido fenilacrílico de fórmula 36 se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 19: Derivados de ácido fenilacrílico **36**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_M eCN_FA_7 min(XTERRA1.m): Tr 3,16 min; m/z 185 [M+1] <sup>+</sup> .	25 g, 64 %, sólido de color blanquecino
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_M eOH_4 min( 3): Tr 2,63 min; m/z no observado	6,3 g, 97 %, sólido de color blanco

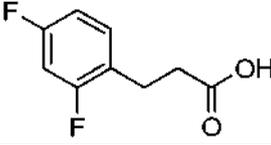
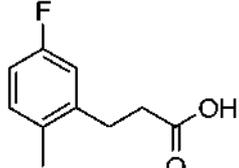
Esquema J, Etapa W: Síntesis de derivados de fenil propanoico **37**5 Ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico

10 A una solución de ácido (*E*)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)acrilico (13 g, 72,22 mmol) en EtOH (250 ml) se le añadió PtO<sub>2</sub> (250 mg) y después se hidrogenó a 0,21 MPa (30 psi) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de Celite®, se lavó con MeOH (100 ml), y el filtrado se concentró, se lavó con éter dietílico (20 ml), n-pentano (50 ml) y se secó al vacío para dar ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico en forma de un sólido de color blanquecino (10 g, 77 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13-7,05 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 2,95-2,85 (2H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 2,31 (s, 3H)  
AnalpH2\_MeCN\_FA\_7 min(XTERRA1.m): Tr 3,33 min; m/z 181 [M-1].

Los siguientes derivados de fenil propanoico **37** se prepararon usando procedimientos análogos.

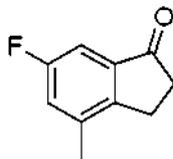
Tabla 20: Derivados de fenil propanoico **37**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_MeCN_F A_7 min(XTERRA1.m): Tr 3,19 min; m/z 185 [M-1].	8 g, 73 %, sólido de color blanquecino
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,58 min; m/z no observado	6,37 g, 100 %, sólido de color blanco

20

## Esquema J. Etapa X: Síntesis de indanona

## 6-Fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



5

10 A una solución de ácido 3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoico (12 g, 65,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (11,3 ml, 131,7 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) y se añadió a una suspensión de AlCl<sub>3</sub> (11,4 g, 85,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y se dejó agitar a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml), el extracto orgánico se lavó con una solución 1 N de NaOH (2 x 50 ml) y una solución salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/éter petróleo 60-80 para proporcionar 6-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (7 g, 70 %).  
 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). AnalpH2\_MeCN\_TFA\_4 min(1): Tr 1,89 min; m/z 165 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de indanona 38 se prepararon usando procedimientos análogos.

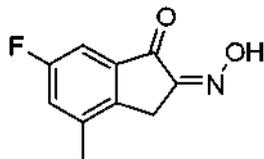
20

Tabla 21: Derivados de indanona 38

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Disponible en el mercado	N/D	N/D
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_MeCN_TFA_4 min(1): Tr 1,80 min; m/z 169 [M+1] <sup>+</sup> .	5,2 g, 57 %, sólido de color blanquecino
	Disponible en el mercado	N/D	N/D
	Presentado como disponible en el mercado	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,23 min; m/z 165 [M+1] <sup>+</sup>	5,62 g, 98 %, sólido de color blanquecino

Esquema J, Etapa Y: Síntesis de derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **39**

6-Fluoro-2-(hidroxiimino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



5

A una solución en agitación de 6-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1 g, 6,09 mmol) en una mezcla de éter dietílico (10 ml) y HCl concentrado (10 ml) se le añadió nitrito de isopentilo (0,73 ml, 5,47 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH para obtener 6-fluoro-2-(hidroxiimino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en forma de un sólido de color pardo (800 mg, 68 %).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,73 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).  
AnalpH2\_MeCN\_FA\_7 min(XTERRA1.m): Tr 3,04 min; m/z 194 [M+1]<sup>+</sup>.

15

Los siguientes derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **39** se prepararon usando procedimientos análogos.

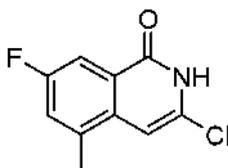
Tabla 22: Derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona de fórmula **39**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
		AnalpH9_MeCN_AB_10 min(Develosil): Tr 2,85 min; m/z 176 [M+1] <sup>+</sup>	5 g, 43 %, sólido de color amarillo pálido.
		AnalpH2_MeCN_FA_7 min(XTERRA1.m): Tr 2,93 min; m/z 198 [M+1] <sup>+</sup> .	1 g, 57 %, sólido de color pardo
		AnalpH2_MeOH_4 min(1): Tr 2,08 min; m/z 198 [M+1] <sup>+</sup>	4,27 g, 72 %, sólido de color beis
		AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,17 min; m/z 194 [M+1] <sup>+</sup>	3,84 g, 58 %, sólido de color pardo pálido

20

Esquema J, Etapa Z: Síntesis de derivados de 3-cloro-isoquinolin-1(2H)-ona de fórmula **40**

3-Cloro-7-fluoro-5-metilisoquinolin-1(2H)-ona



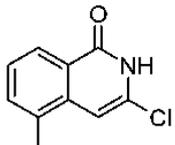
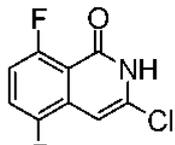
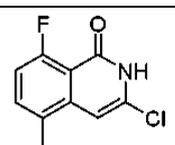
A una solución de 6-fluoro-2-(hidroxiimino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (800 mg, 4,12 mmol) en CCl<sub>4</sub> anhidro (100 ml) se le añadió PCl<sub>5</sub> (1,28 g, 6,18 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (100 ml), se enfrió 0 °C, la solución se saturó con gas HCl y se dejó agitar a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (25 ml), una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se lavó con éter dietílico (10 ml), n-pentano (10 ml) y se secó al vacío para obtener 3-cloro-7-fluoro-5-metilisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (550 mg, 68 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,55-12,40 (s a, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1 H), 6,84-6,70 (s a, 1 H), 2,48 (s, 3H).

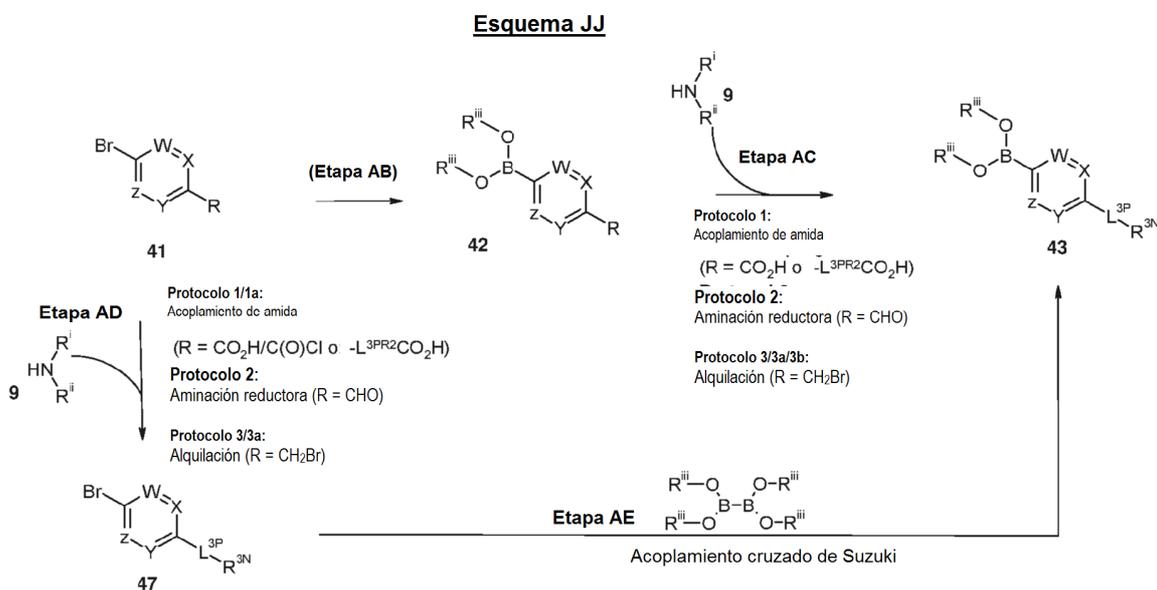
AnalpH2\_MeOH\_4 min(1): Tr 2,74 min; m/z 212 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de 3-cloro-isoquinolin-1(2H)-ona **40** se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 23: Derivados de 3-cloro-isoquinolin-1(2H)-ona de fórmula **40**

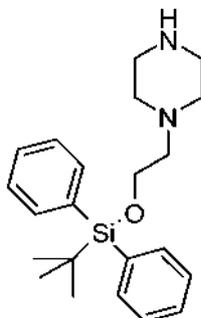
Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	Compuesto presentado por Krämer et al., 1969	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 2,67 min(1); m/z 193 [M+1] <sup>+</sup>	1,1 g, 20 %, sólido de color blanco
	Novel	AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,78 min; m/z 216 [M+1] <sup>+</sup>	650 mg, 62 %, sólido de color blanquecino
	Novel	AnalpH2_MeO H_4 min(1): Tr 2,51 min; m/z 215 [M+1] <sup>+</sup>	150 mg, 28 %, sólido de color blanquecino
		AnalpH2_MeO H_4 min(3): Tr 2,46 min; m/z 212 [M+1] <sup>+</sup>	2,43 g, 58 %, sólido de color amarillo pálido

Síntesis de intermedios de ácido/éster borónicos **43** (necesarios para la Etapa AA, Esquema J)



Esquema JJ: Síntesis de un ejemplo de amina de fórmula **9**

1-[2-(*tert*-Butil-difenil-silaniloxi)-etil]-piperazina



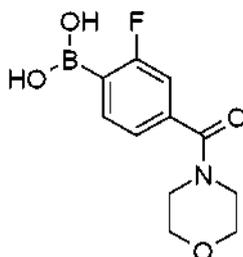
5

A 2-piperazin-1-il-etanol (2 g, 15,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) y piridina (1,85 ml, 23,04 mmol) se le añadieron DMAP (188 mg, 1,53 mmol) y cloruro de TBDPS (3,37 ml, 18,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 1-[2-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-piperazina en forma de un aceite incoloro (1,1 g, 21 %).  
AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,48 min; m/z 369 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema JJ, Etapa AC (Protocolo 1): Síntesis de derivados de ácido arilborónico o de éster borónicos de fórmula **43** (a través de acoplamiento de amida)

15

Ácido 2-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-borónico



20

A ácido 4-carboxi-2-fluoro-bencenoborónico (150 mg, 0,82 mmol), TBTU (262 mg, 0,82 mmol) en DMF anhidra (8 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina 0,36 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2,3 ml, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min. Se añadió morfolina (85 mg, 0,99 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar ácido 2-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-borónico en forma de un sólido de color blanco (98 mg, 47 %).  
AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 1,47 min; m/z 254 [M+1]<sup>+</sup>.

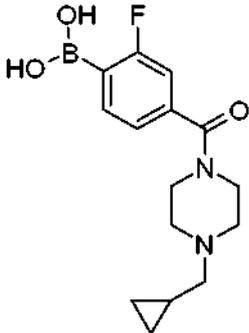
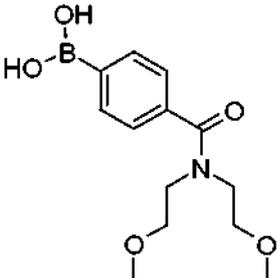
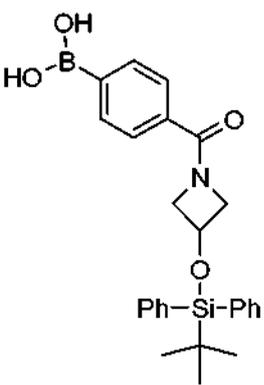
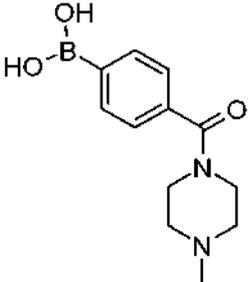
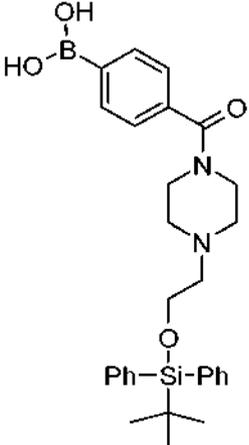
25

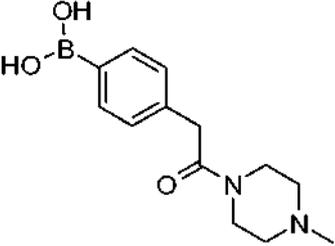
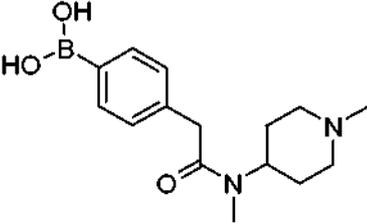
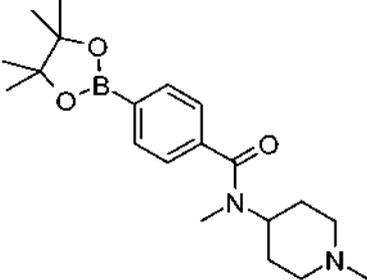
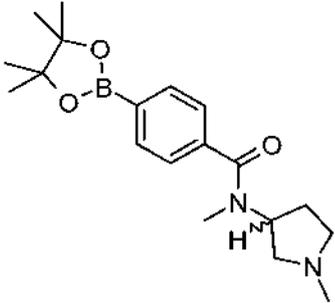
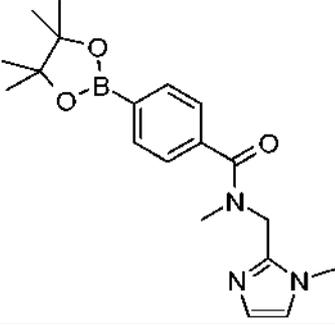
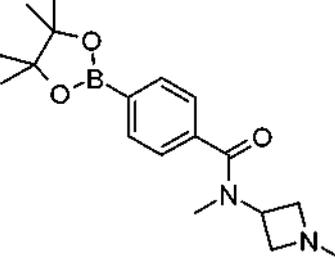
Los siguientes derivados de ácido arilborónicos o de éster borónicos **43** se prepararon usando procedimientos análogos.

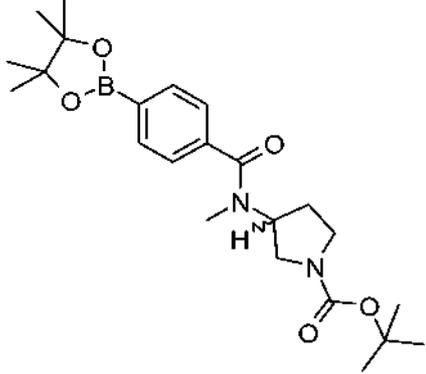
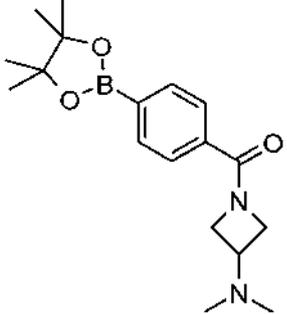
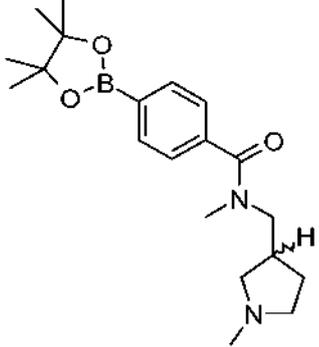
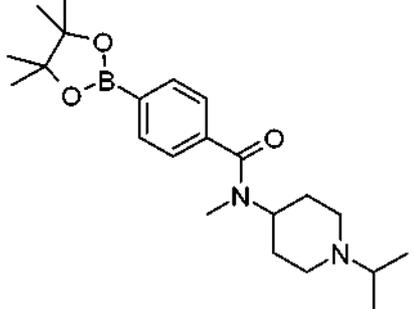
30

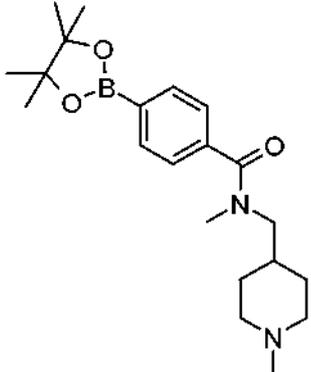
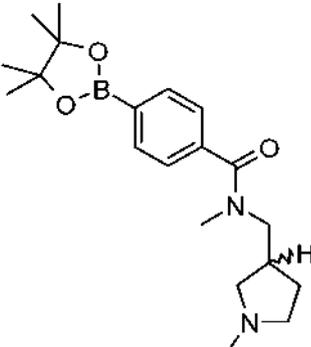
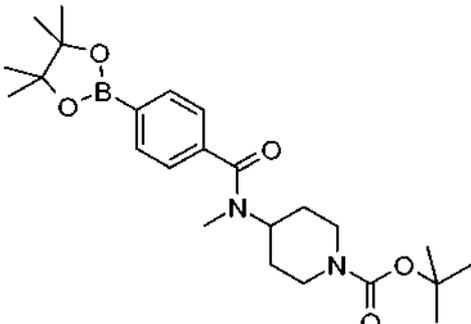
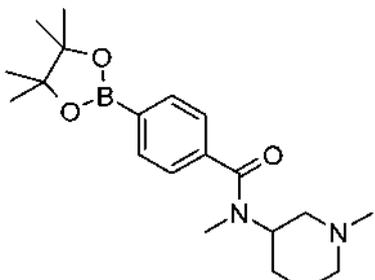
Tabla 24: Derivados de ácido arilborónico o de éster borónico de Fórmula **43**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 0,32, 0,43 min; m/z 267 [M+1] <sup>+</sup>	240 mg, 55 %, sólido de color blanco

 <p>Chemical structure: A boronic acid group (HO-B(OH)-) is attached to a benzene ring. The benzene ring also has a fluorine atom (F) at the 3-position and a carbonyl group (C=O) at the 1-position. The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 0,33, 0,61 min; m/z 307 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>245 mg, 49 %, sólido de color blanco</p>
 <p>Chemical structure: A boronic acid group (HO-B(OH)-) is attached to a benzene ring. The benzene ring also has a carbonyl group (C=O) at the 1-position. The carbonyl group is linked to a diethylamino group (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,83 min; m/z 282 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>554 mg, 65 %, sólido de color blanquecino</p>
 <p>Chemical structure: A boronic acid group (HO-B(OH)-) is attached to a benzene ring. The benzene ring also has a carbonyl group (C=O) at the 1-position. The carbonyl group is linked to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring. This ring is further substituted with a tert-butylphenylsilyloxy group (Ph-Si(Ph)-t-Bu).</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,45 min; m/z 460 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>1,56 g, 96 %, sólido de color crema</p>
 <p>Chemical structure: A boronic acid group (HO-B(OH)-) is attached to a benzene ring. The benzene ring also has a carbonyl group (C=O) at the 1-position. The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>).</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 0,31 min; m/z 249 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>1,54 g, 54 %, aceite incoloro</p>
 <p>Chemical structure: A boronic acid group (HO-B(OH)-) is attached to a benzene ring. The benzene ring also has a carbonyl group (C=O) at the 1-position. The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a tert-butylphenylsilyloxy group (Ph-Si(Ph)-t-Bu).</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,76 min; m/z 516[M+1]<sup>+</sup></p>	<p>978 mg, 64 %, sólido de color blanco</p>

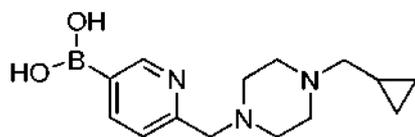
	AnalpH9_MeOH_4 min(2): Tr 1,62 min; m/z 263 [M+1] <sup>+</sup>	242 mg, 83 %, aceite de color naranja oscuro
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 0,77 min; m/z 291 [M+1] <sup>+</sup>	127 mg, 65 %, sólido de color blanco
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,71 min; m/z 359,5 [M+1] <sup>+</sup>	992 mg, 46 %, sólido de color amarillo pálido
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,70 min; m/z 345 [M+1] <sup>+</sup>	294 mg, 24 %, sólido de color blanquecino
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,72 min; m/z 356 [M+1] <sup>+</sup>	532 mg, 74 %, aceite de color amarillo
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,66 min; m/z 331 [M+1] <sup>+</sup>	118 mg, 25 %, sólido de color blanco

 <p>Chemical structure: A boronic ester group (tert-butyl boronate) is attached to a para-substituted benzene ring. The benzene ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a methyl group and a tert-butyl ester group.</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,21 min; m/z 431 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>899 mg, 67 %, sólido de color crema</p>
 <p>Chemical structure: A boronic ester group (tert-butyl boronate) is attached to a para-substituted benzene ring. The benzene ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a morpholine ring, which is further substituted with a methyl group.</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,68 min; m/z 331 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>233 mg, 49 %, sólido de color amarillo</p>
 <p>Chemical structure: A boronic ester group (tert-butyl boronate) is attached to a para-substituted benzene ring. The benzene ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a methyl group and a hydrogen atom.</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,73 min; m/z 359 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>149 mg, 19 %, aceite de color amarillo</p>
 <p>Chemical structure: A boronic ester group (tert-butyl boronate) is attached to a para-substituted benzene ring. The benzene ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group and an isopropyl group.</p>	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,74 min; m/z 387 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>995 mg, 91 %, sólido de color amarillo</p>

	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,77 min; m/z 373 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>589 mg, 81 %, sólido de color amarillo</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,80 min; m/z 373 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>593 mg, 82 %, sólido de color amarillo oscuro</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,25 min; m/z 445 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>889 mg, cuant., sólido de color blanco</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 1,75 min; m/z 359 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>784 mg, 73 %, espuma de color amarillo/naranja</p>

Esquema JJ, Etapa AC (Protocolo 2): Síntesis de derivados de ácido arilborónico de Fórmula **43** (a través de aminación reductora)

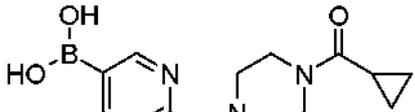
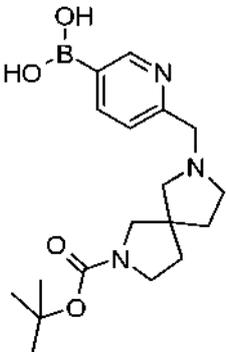
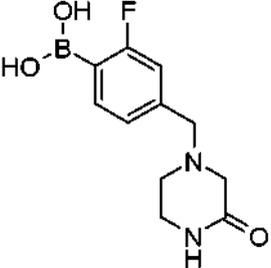
5 Ácido piridin-2-ilmetil-[1-(4-ciclopropilmetil-piperazina)]-5-borónico



- 5 A una solución en agitación de pinacolato del ácido 2-formilpiridin-5-borónico (200 mg, 1,33 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió 1-(ciclopropilmetil)piperazina (0,217 ml, 1,46 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (424 mg, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc. La capa acuosa combinada se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener ácido piridin-2-ilmetil-[1-(4-ciclopropilmetil-piperazina)]-5-borónico en forma de un aceite de color amarillo pálido (140 mg, 38 %).  
AnalpH2\_MeOH\_4 min: Tr 0,33 min; m/z 275 [M+1]<sup>+</sup>.

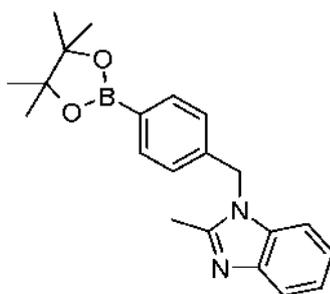
- 10 Los siguientes derivados de ácido arilborónico **43** se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 25: Derivados de ácido arilborónico de Fórmula **43**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH9_MeOH_4 min: Tr 1,85 min; m/z 290 [M+1] <sup>+</sup>	122 mg, 32 %, aceite de color pardo
	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 1,72 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	68 mg, 47 %, sólido de color amarillo pálido
	AnalpH2_MeOH_4 min: Tr 0,73 min; m/z 253 [M+1] <sup>+</sup>	164 mg, 55 %, sólido de color blanquecino

- 15 Esquema JJ. Etapa AC (Protocolo 3): Síntesis de derivados de éster arilborónico de Fórmula **43** (a través de alquilación)

2-Metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil-1H-benzoimidazol]



- 20 A una solución de pinacol éster del ácido 4-bromometilfenilborónico (564 mg, 1,90 mmol) en acetona (19 ml) se le añadieron 2-metilbenzoimidazol (377 mg, 2,85 mmol), yoduro potásico (16 mg, 0,095 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (394 mg, 2,85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3,25 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (cartucho de separación de fase) y se

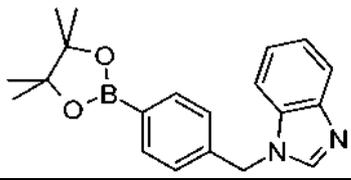
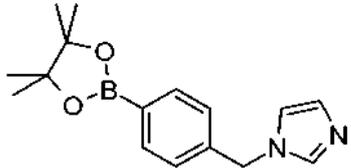
concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 2-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]1H-benzimidazol en forma de un sólido de color blanquecino (234 mg, 35 %).

AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,26 min; m/z 349 [M+1]<sup>+</sup>.

5

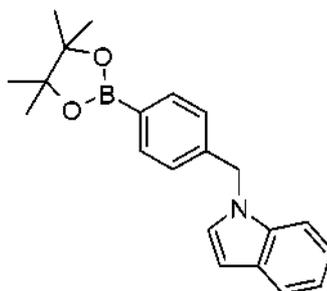
Los siguientes derivados de éster de arilborónico **43** se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 26: Derivados de éster de arilborónico de Fórmula **43**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,49 min; m/z 335 [M+1] <sup>+</sup> .	385 mg, 53 %, sólido de color blanco
	Disponible en el mercado	N/D

10 Esquema JJ, Etapa AC (Protocolo 3a): Síntesis de derivados de éster de arilborónico de Fórmula **43** (a través de alquilación)

1-f4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-indol



15

A NaH (78 mg, 1,94 mmol) en DMF anhidra (4 ml) en N<sub>2</sub>, a 0 °C se le añadió indol (227 mg, 1,94 mmol) en DMF anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 10 min. Se añadió pinacol éster del ácido 4-bromometilfenil-borónico (523 mg, 1,76 mmol) en DMF anhidra (8 ml) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (cartucho de separación de fase) y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 5 %/isohexano. El compuesto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-indol en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 10 %).

20

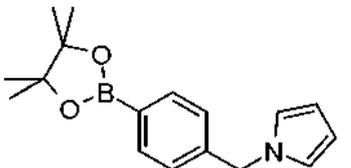
25

AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 3,50 min; m/z 334 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de éster de arilborónico **43** se prepararon usando procedimientos análogos.

30

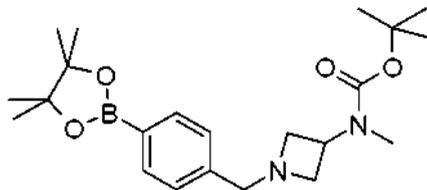
Tabla 27: Derivados de éster de arilborónico de Fórmula **43**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,34 min; m/z 284 [M+1] <sup>+</sup>	130 mg, 23 %, sólido de color blanco

Esquema JJ, Etapa AC (Protocolo 3b): Síntesis de derivados de éster arilborónico de Fórmula **43** (a través de alquilación)

Éster *tert*-butilico del ácido metil-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-azetidín-3-il}-carbámico

5



10

15

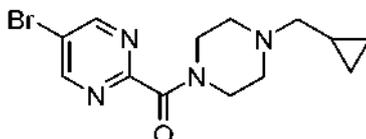
A pinacol éster del ácido 4-bromometilborónico (500 mg, 168 mmol) y clorhidrato del éster *tert*-butilico del ácido azetidín-3-il-metil-carbámico (561 mg, 2,52 mmol) en THF anhidro (12 ml) se le añadió  $\text{NEt}_3$  (704  $\mu\text{l}$ , 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA, en un globo de nitrógeno  $\text{N}_2$ , durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa acuosa se separó y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (cartucho de separación de fase) y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e incrementando la polaridad hasta MeOH al 20 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido metil-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-azetidín-3-il}-carbámico en forma de un aceite incoloro (441 mg, 65 %).

AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,21 min; m/z 403  $[\text{M}+1]^+$ .

Esquema JJ, Etapa AD (Protocolo 1): Síntesis de derivados de bromuro de arilo de fórmula **47** (a través de acoplamiento de amida)

20

(5-Bromo-pirimidin-2-il)-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona



25

30

A ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (100 mg, 0,49 mmol) y TBTU (158 mg, 0,49 mmol) en DMF anhidra 94,4 ml se le añadió DIPEA (0,36 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,4 ml, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 min. Se añadió *N*-ciclopropilmetilpiperazina (83 mg, 0,59 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de  $\text{Si-NH}_2$  (5 g), eluyendo con DMF y MeOH. Los eluyentes se combinaron, se concentraron al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener (5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido (46 mg, 29 %).

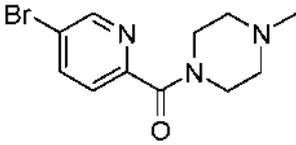
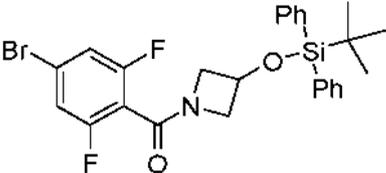
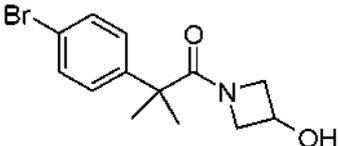
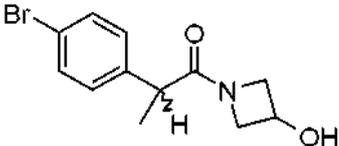
AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 0,35, 0,81 min; m/z 325  $[\text{M}+1]^+$ .

Los siguientes derivados de bromo arilo **47** se prepararon usando procedimientos análogos.

35

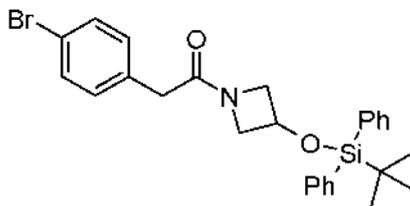
Tabla 28: Derivados de bromuro de arilo de Fórmula **47**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 0,84 min; m/z 325 $[\text{M}+1]^+$	390 mg, 53 %, aceite incoloro, solidifica después de un periodo de reposo
	AnalpH9_MeOH_4 min(2): Tr 1,64 min; m/z 285 $[\text{M}+1]^+$	314 mg, 50 %, sólido de color castaño

	AnalpH9_MeOH_4 min(2): Tr 2,06 min; m/z 284 [M+1] <sup>+</sup>	1,17 g, 83 %, aceite de color naranja oscuro
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,65 min; m/z 530 [M+1] <sup>+</sup>	971 mg, 82 %, aceite de color naranja
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,64 min; m/z 298 [M+1] <sup>+</sup>	500 mg, 81 %, sólido de color blanco
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,47 min; m/z 284 [M+1] <sup>+</sup>	457 mg, 67 %, sólido de color amarillo pálido

Esquema JJ, Etapa AD (Protocolo 1a): Síntesis de derivados de bromuro de arilo de fórmula **47** (a través de acoplamiento de amida-a través de cloruro de ácido)

5 2-(4-Bromo-fenil)-1-[3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidín-1-il]-etanona

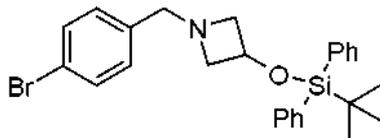


10 A acetilcloruro de 4-bromofenilo (300 mg, 1,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadieron 3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina (399 mg, 1,28 mmol), DIPEA (670 μl, 3,85 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 80 %/isohexano para obtener 2-(4-bromo-fenil)-1-[3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidín-1-il]-etanona en forma de un vidrio incoloro (632 mg, 97 %).

15 AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 3,71 min; m/z 510 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema JJ, Etapa AD (Protocolo 3): Síntesis de derivados de bromuro de arilo de fórmula **47** (a través de alquilación)

1-(4-Bromo-bencil)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina



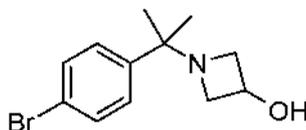
20 A bromuro de 4-bromometilbencilo (300 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub> (418 μl, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió clorhidrato de 3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina (628 mg, 1,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (ac.). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 50 %/isohexano para obtener 1-(4-bromo-bencil)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina en

25

forma de un aceite incoloro (328 mg, 57 %).  
 AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,77 min; m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema JJ, Etapa AD (Protocolo 3a): Síntesis de derivados de bromuro de arilo de fórmula **47** (a través de alquilación)

1-[1-(4-Bromo-fenil)-1-metil-etil]-azetidín-3-ol

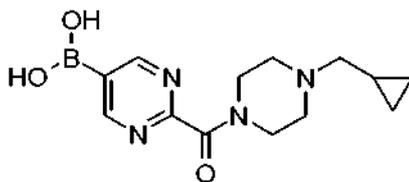


1-(4-Bromofenil)-1-metil-etilamina (1 g, 4,67 mmol) y epíclorohidrina (439  $\mu$ l, 5,6 mmol) en EtOH (15 ml) se calentaron a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 1-[1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-azetidín-3-ol en forma de un sólido de color blanco (489 mg, 38 %).

AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,77 min; m/z 480 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema JJ, Etapa AE: Síntesis de derivados de ácido arilborónico o de éster borónicos de Fórmula **43**

Ácido 2-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-pirimidín-5-borónico



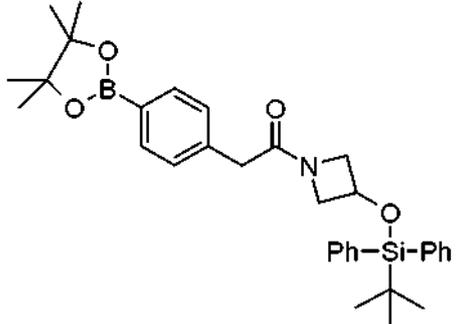
(5-Bromo-pirimidín-2-il)-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona (46 mg, 0,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (43 mg, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,014 mmol) y acetato potásico (42 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) se añadieron a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 120 °C, 20 min). La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de Si-tiol (2 g) y la columna se lavó con MeOH (4 x volúmenes de columna). El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa. La muestra se pasó a través de un cartucho SCX-2 (500 mg) y la columna se lavó con MeOH (4 x volúmenes de columna). El compuesto se eluyó de la columna con NH<sub>3</sub> 0,5 M/MeOH para proporcionar ácido 2-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-pirimidín-5-borónico en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 70 %).

AnalpH9\_MeOH\_4 min(2): Tr 1,15 min; m/z 291 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de ácido arilborónico o de éster borónico **43** se prepararon usando procedimientos análogos.

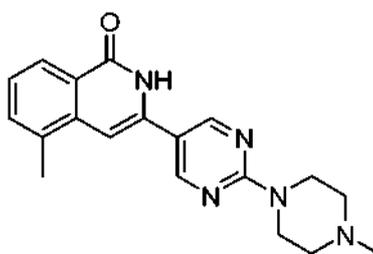
Tabla 29: Derivados de ácido arilborónico o de éster borónico de Fórmula **43**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 0,3 min; m/z 251 [M+1] <sup>+</sup>	163 mg, 68 %, sólido de color blanco

	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 3,72 min; m/z 556 [M+1] <sup>+</sup>	141 mg, 47 %, aceite de color pardo
---	--	-------------------------------------

Esquema J, Etapa AA: Síntesis de derivados 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula **4** (a través de acoplamiento cruzado de Suzuki)

5 5-Metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-025)

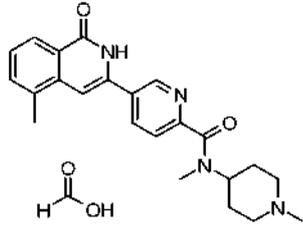


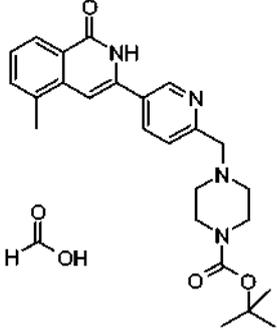
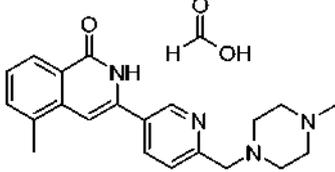
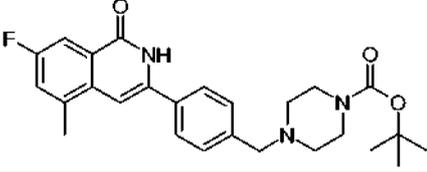
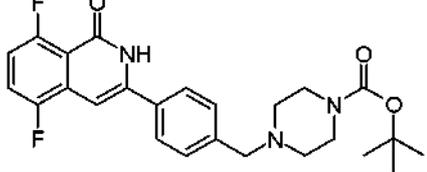
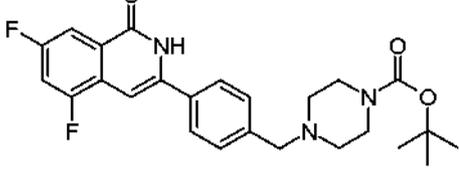
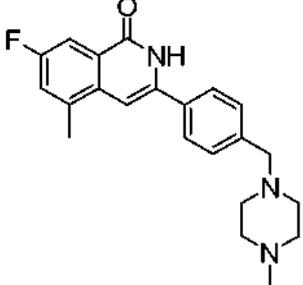
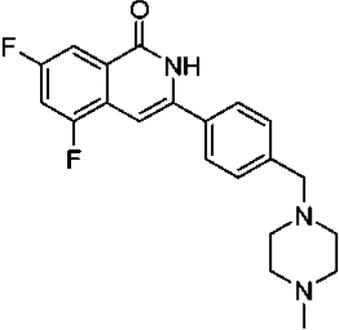
10 Se añadieron 3-cloro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,26 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-borónico (118 mg, 0,39 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73 mg, 0,52 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,013 mmol) en DME/EtOH/H<sub>2</sub>O a 4:0,5:1 (2,75 ml) a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 100 °C, 60 min). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía

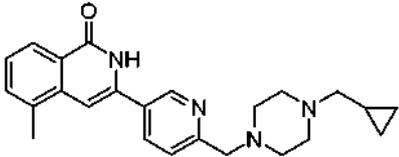
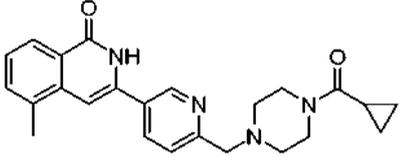
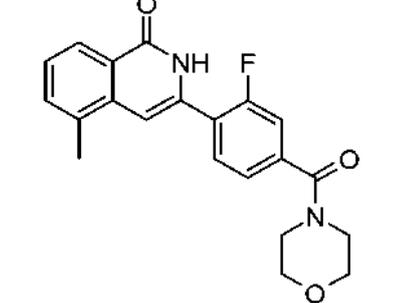
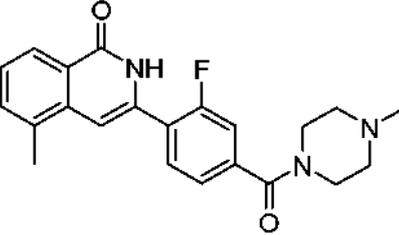
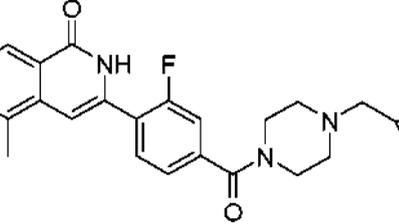
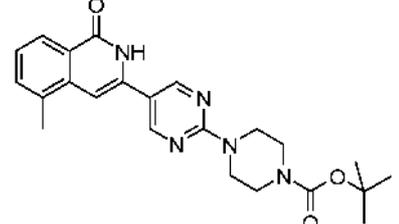
15 en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e incrementando la polaridad hasta MeOH al 50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El material en bruto se trituró con MeOH y se lavó con isohexano para proporcionar 5-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 32 %).  
AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 4,97 min; m/z 336 [M+1]<sup>+</sup>.

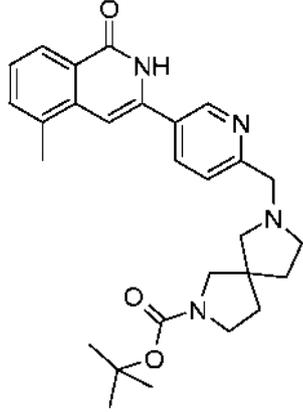
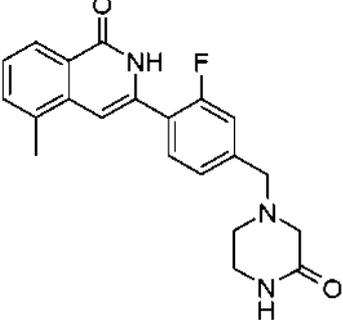
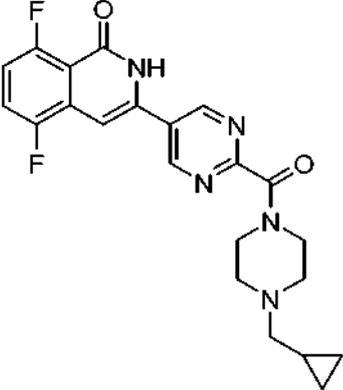
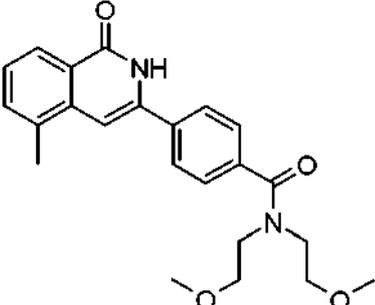
20 Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

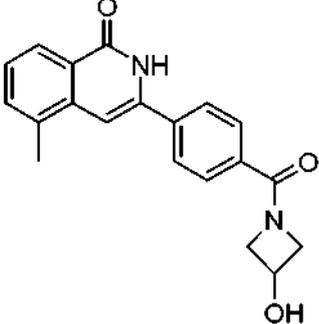
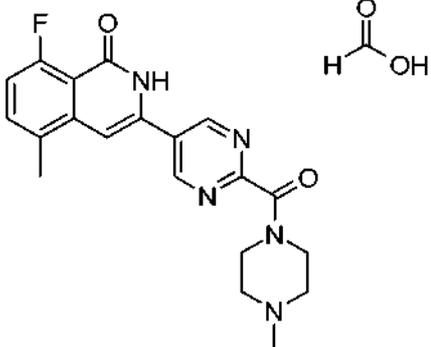
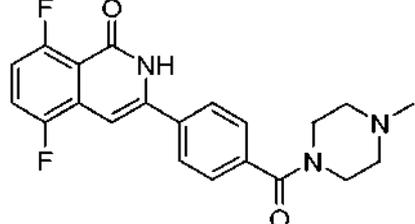
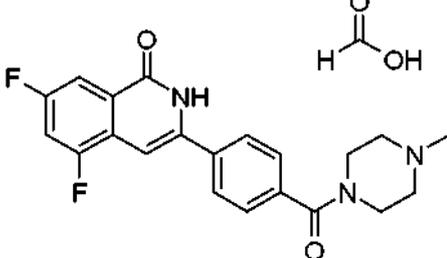
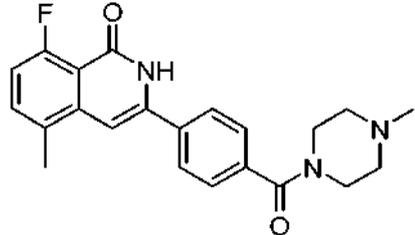
Tabla 30: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula **4**

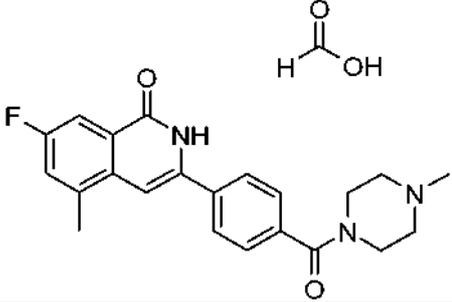
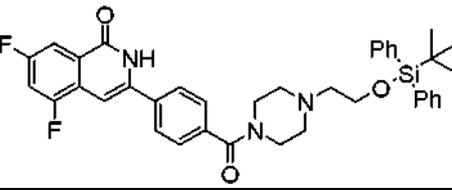
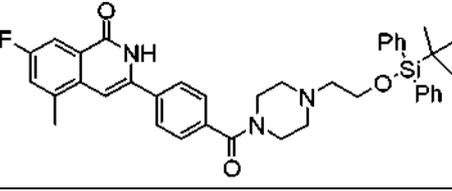
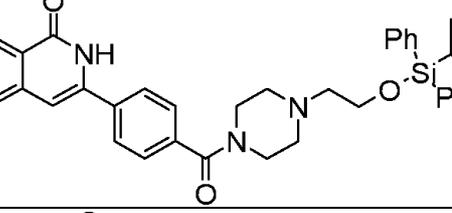
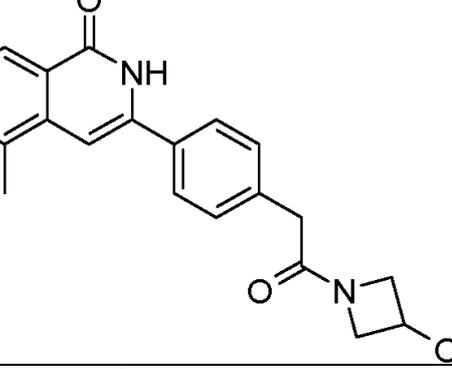
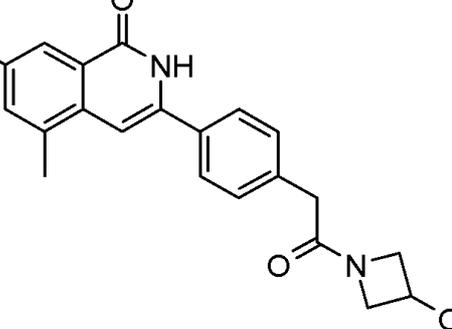
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-099	AnalpH2_MeOH-QC(1): Tr 4,74 min; m/z 391 [M+1] <sup>+</sup>	13 mg, 10 %, sólido de color crema

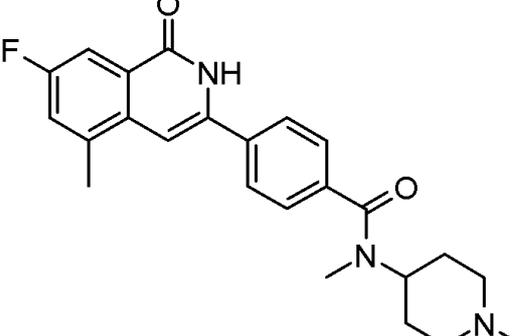
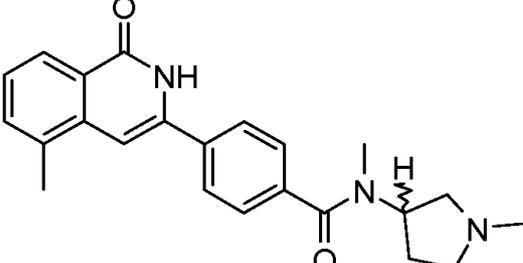
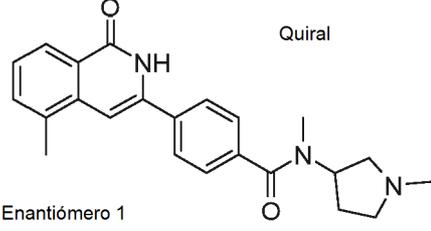
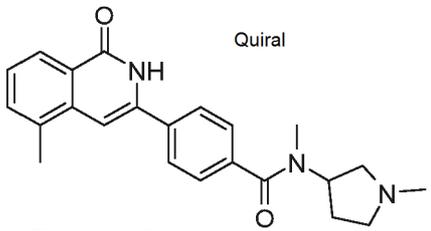
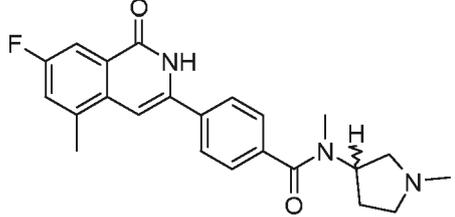
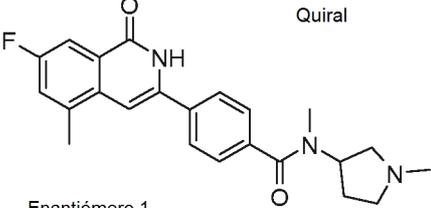
	IQ-071	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 6,35 min; m/z 435 [M+1] <sup>+</sup>	31 mg, 27 %, sólido de color crema
	IQ-057	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 4,84 min; m/z 349 [M+1] <sup>+</sup>	17 mg, 20 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-076	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 6,56 min; m/z 452 [M+1] <sup>+</sup>	72 mg, 66 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-077	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 6,69 min; m/z 456 [M+1] <sup>+</sup>	46 mg, 29 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-154	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 6,69 min; m/z 456 [M+1] <sup>+</sup>	46 mg, 29 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-080	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,57 min; m/z 366 [M+1] <sup>+</sup>	39 mg, 45 %, sólido de color pardo
	IQ-138	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,63 min; m/z 370 [M+1] <sup>+</sup>	25 mg, 29 %, sólido de color blanco

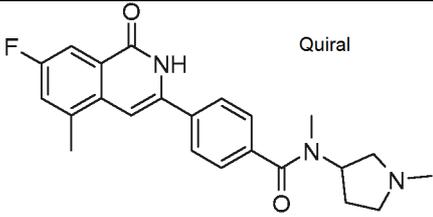
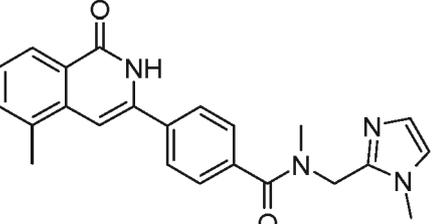
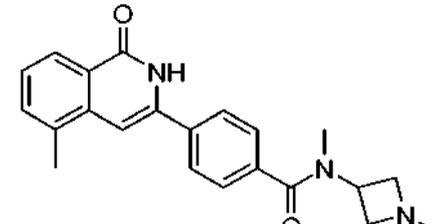
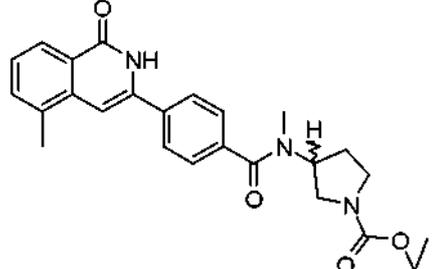
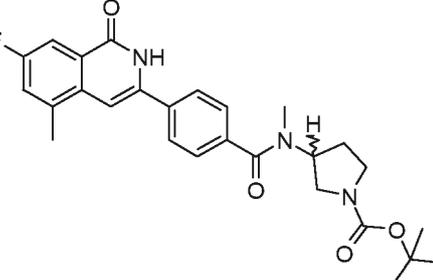
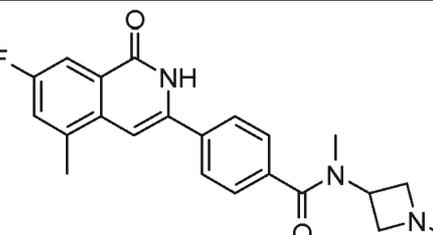
	IQ-161	AnalpH2_MeOH QC: Tr 5,19 min; m/z 389 [M+1] <sup>+</sup>	44 mg, 40 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-162	AnalpH2_MeOH QC: Tr 5,41 min; m/z 404 [M+1] <sup>+</sup>	48 mg, 43 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-163	AnalpH2_MeOH QC: Tr 7,44 min; m/z 367 [M+1] <sup>+</sup>	19 mg, 11 %, sólido de color blanquecino
	IQ-164	AnalpH2_MeOH QC: Tr 5,19 min; m/z 380 [M+1] <sup>+</sup>	40 mg, 23 %, sólido de color beis
	IQ-165	AnalpH2_MeOH QC: Tr 5,38 min; m/z 420 [M+1] <sup>+</sup>	50 mg, 26 %, sólido de color pardo claro
		AnalpH2_MeOH 4 min(1): Tr 3,31 min; m/z 422 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto

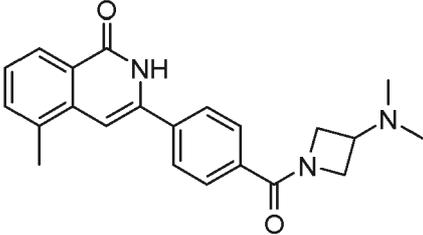
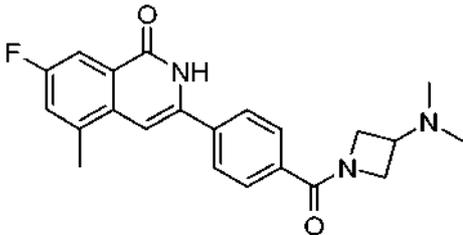
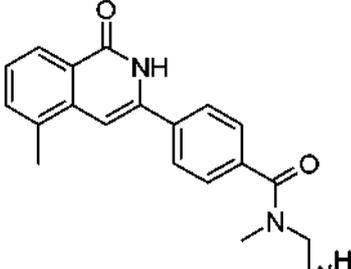
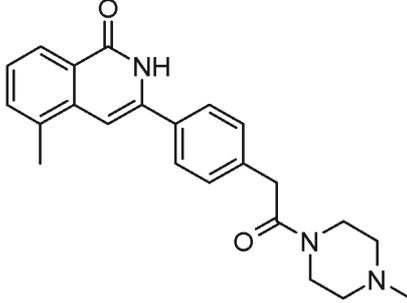
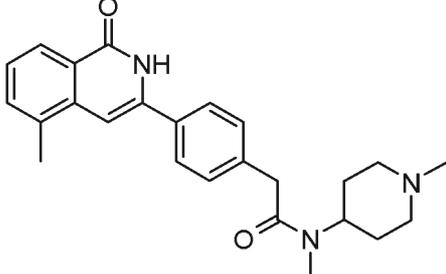
		<p>AnalpH2_MeOH 4 min; Tr 2,31 min; m/z 476 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto</p>
	<p>IQ-166</p>	<p>AnalpH2_MeOH QC: Tr 7,23 min; m/z 366 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>23 mg, 20 %, sólido de color blanco</p>
	<p>IQ-229</p>	<p>AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 4,36 min; m/z 426 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>4,8 mg, 15 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-187</p>	<p>AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 8,05 min; m/z 395 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>79 mg, 42 %, sólido de color blanquecino</p>

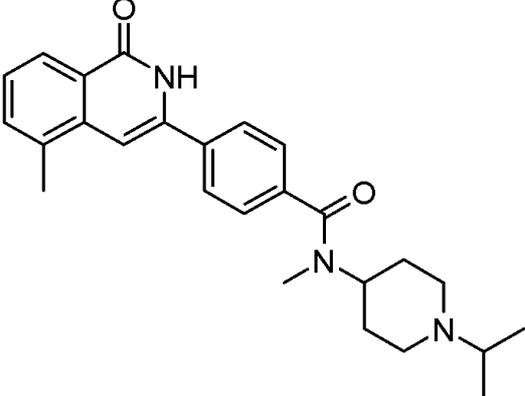
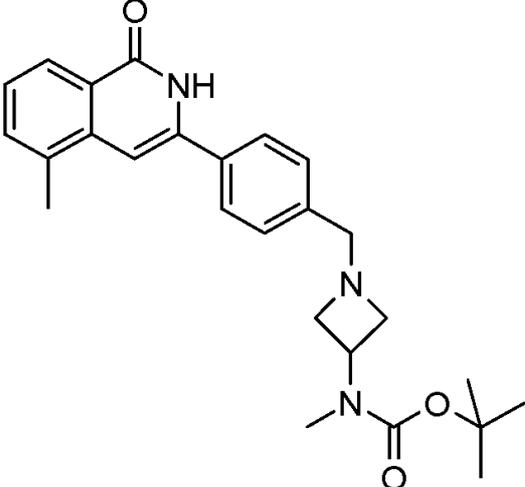
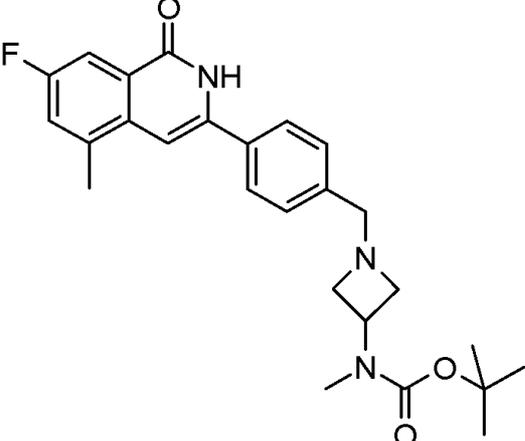
	IQ-188	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 7,10 min; m/z 335 [M+1] <sup>+</sup>	92 mg, 27 %, sólido de color blanco
	IQ-225	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 4,27 min; m/z 382 [M+1] <sup>+</sup>	7 mg, 8 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-226	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 4,74 min; m/z 384 [M+1] <sup>+</sup>	3,6 mg, 4 %, sólido de color beis
	IQ-227	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,19 min; m/z 384 [M+1] <sup>+</sup>	3,4 mg, 3 %, sólido de color blanco
	IQ-189	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 4,89 min; m/z 380 [M+1] <sup>+</sup>	4,7 mg, 5 %, sólido de color blanco

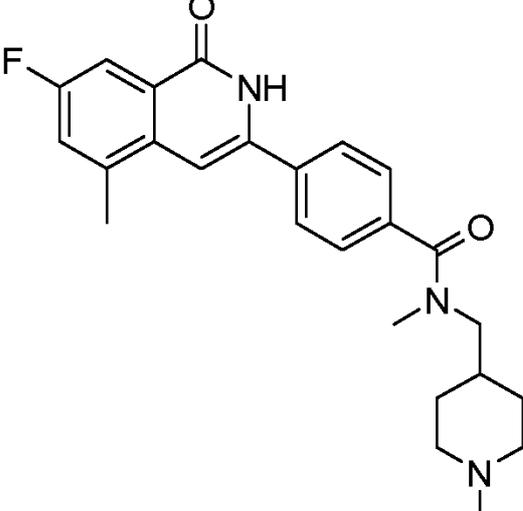
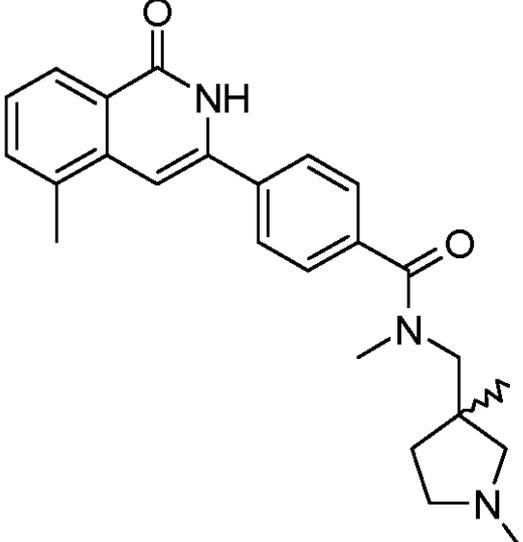
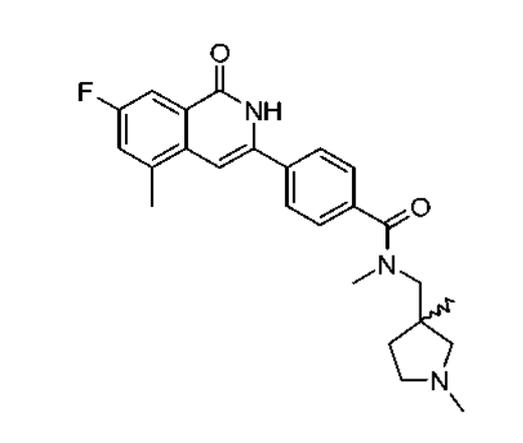
	IQ-190	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,25 min; m/z 380 [M+1] <sup>+</sup>	5 mg, 5 %, sólido de color blanco
	Intermedio para IQ-228	AnalpH2_MeOH -4 min(3): Tr 3,22 min; m/z 652 [M+1] <sup>+</sup>	83 mg, 54 %, sólido de color beis
	Intermedio para IQ-192	AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 3,19 min; m/z 649 [M+1] <sup>+</sup>	63 mg, 36 %, sólido de color beis
	Intermedio para IQ-193	AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 3,10 min; m/z 649 [M+1] <sup>+</sup>	79 mg, 44 %, sólido de color beis
	IQ-214	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 7,24 min; m/z 349 [M+1] <sup>+</sup>	20 mg, 17 %, sólido de color blanquecino
	IQ-215	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 7,45 min; m/z 367 [M+1] <sup>+</sup>	44 mg, 37 %, sólido de color blanquecino

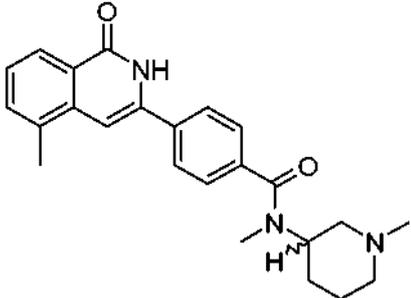
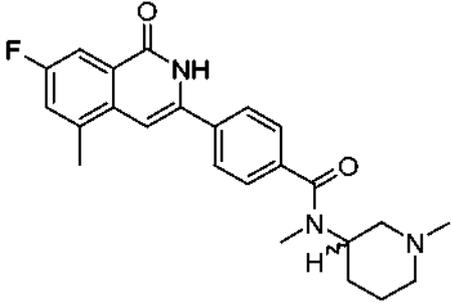
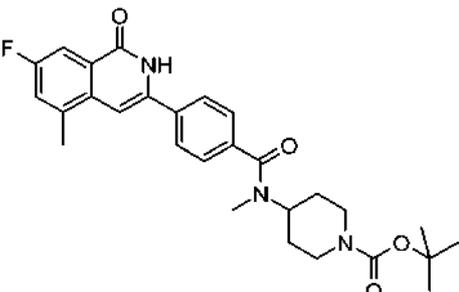
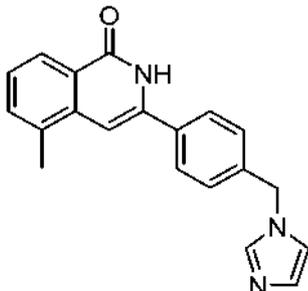
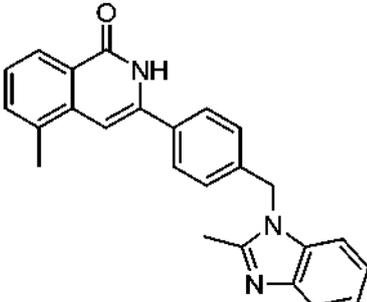
	IQ-195	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,35 min; m/z 408 [M+1] <sup>+</sup>	72 mg, 38 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,77 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94 (s, 1 H), 4,33-4,24 (s a, 0,5H), 2,92-2,73 (m, 5H), 2,61 (s,
	IQ-196	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,17 min; m/z 377 [M+1] <sup>+</sup>	3H), 2,22-1,93 (m, 4H), 1,92-1,55 (m, 5,5H). 99 mg, 81 %, sólido de color pardo
<p style="text-align: center;">Quiral</p>  <p style="text-align: left;">Enantiómero 1</p>	IQ-205-1	AnalpH2_MeOH OC(2): Tr 4,69 min; m/z 376,5 [M+1] <sup>+</sup>	13,4 mg, 37,5 %, sólido de color blanquecino; obtenido a través de Chiral_Methods_3
<p style="text-align: center;">Quiral</p>  <p style="text-align: left;">Enantiómero 2</p>	IQ-205-2	AnalpH2_MeOH OC(2): Tr 4,67 min; m/z 376,5 [M+1] <sup>+</sup>	12,4 mg, 34,7 %, sólido de color blanquecino; obtenido a través de Chiral Methods_3
	IQ-197	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,35 min; m/z 394 [M+1] <sup>+</sup>	60 mg, 48 %, sólido de color blanquecino
<p style="text-align: center;">Quiral</p>  <p style="text-align: left;">Enantiómero 1</p>	IQ-207-1	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 4,84 min; m/z 394 [M+1] <sup>+</sup> AnalpH2_MeOH	5,5 mg, 37 %, sólido de color blanco; obtenido a través de Chiral_Methods_3

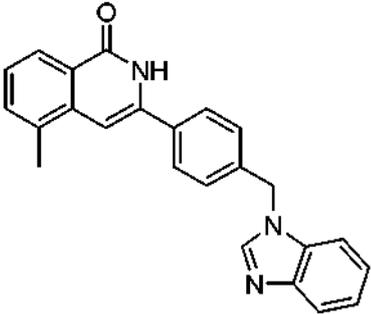
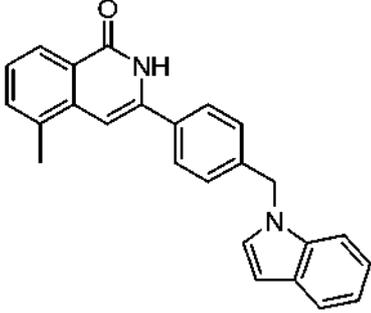
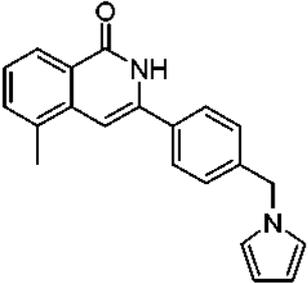
 <p>Quiral</p> <p>Enantiómero 2</p>	IQ-207-2	QC(2): Tr 4,83 min; m/z 394,5 [M+1] <sup>+</sup>	4,9 mg, 33 %, sólido de color blanco; obtenido a través de Chiral_Method_3
	IQ-198	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,22 min; m/z 388 [M+1] <sup>+</sup>	80 mg, 40 %, sólido de color blanquecino
	IQ-199	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,11 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	70 mg, 72 %, sólido de color blanquecino
	Intermedio para IQ-200	AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 3,08 min; m/z 462,5 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto
	Intermedio para IQ-186	AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 3,12 min; m/z 480,5 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto
	IQ-201	AnalpH2_MeOH QC(1): Tr 5,31 min; m/z 380,4 [M+1] <sup>+</sup>	37 mg, 34 %, sólido de color blanquecino

	IQ-202	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,11 min; m/z 362 [M+1] <sup>+</sup>	16 mg, 16 %, sólido de color blanco
	IQ-203	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,35 min; m/z 381 [M+1] <sup>+</sup>	16 mg, 15 %, sólido de color blanco
	IQ-204	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,29 min; m/z 390,5 [M+1] <sup>+</sup>	57 mg, 42 %, sólido de color blanquecino
	IQ-175	AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,30	131 mg, 49 %, sólido de color blanquecino
	IQ-176	min; m/z 376,5 [M+1] <sup>+</sup> AnalpH2_MeOH _QC(1): Tr 5,48 min; m/z 404,5 [M+1] <sup>+</sup>	43 mg, 31 %, sólido de color blanquecino

	<p>IQ-20</p>	<p>AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 4,91 min; m/z 418,5 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>28 mg, 13 %, sólido de color blanco</p>
	<p>Intermedio para IQ-177</p>	<p>AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 2,16 min; m/z 434,5 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>154 mg, 83 %, sólido pegajoso de color pardo</p>
	<p>Intermedio para IQ-178</p>	<p>AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 2,21 min; m/z 452,5 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>159 mg, 83 %, sólido pegajoso de color pardo</p>

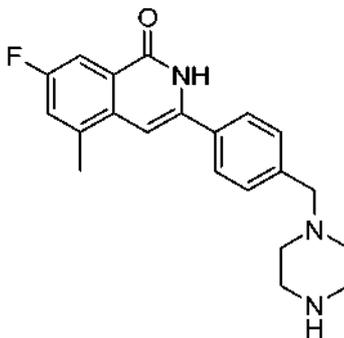
	IQ-208	<p>AnalpH2_MeOH _QC(2): Tr 4,96 min;</p> <p>AnalpH2_MeOH _4 min(2): m/z 422 [M+1]<sup>+</sup></p>	42 mg, 19 %, sólido de color blanco
	IQ-209	<p>AnalpH2_MeOH _OC(2): Tr 4,89 min;</p> <p>AnalpH2_MeOH _4 min(2): m/z 404 [M+1]<sup>+</sup></p>	86 mg, 38 %, sólido de color beis
	IQ-210	<p>AnalpH2_MeOH _QC(2): Tr 5,02 min;</p> <p>AnalpH2_MeOH _4 min(2): m/z 422,5 [M+1]<sup>+</sup></p>	92 mg, 29 %, sólido de color blanquecino RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 11,72 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (dd a, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,55- 7,44 (m, 3H), 6,93 (s, 1 H), 3,63 (d a, J=13,2 Hz, 1H), 3,44 (d a, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,00 (s a, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,48-2,44 (m, 1 H), 2,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s a, 1 H), 1,86-1,79 (m, 1 H), 1,56- 1,50 (m, 1 H), 1,13 (s, 3H), 0,89 (s a, 1 H).

	IQ-211	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 4,76 min; m/z 390,5 [M+1] <sup>+</sup>	22 mg, 10 %, sólido de color blanquecino
	IQ-212	AnalpH2_MeOH OC(2): Tr 4,89 min; AnalpH2_MeOH 4 min(2): m/z 408 [M+1] <sup>+</sup>	84 mg, 37 %, sólido de color blanquecino
	Intermedio para IQ-213	AnalpH2_MeOH _4 min(3): Tr 3,16 min; m/z 494 [M+1] <sup>+</sup>	Usado en la siguiente etapa en forma de material en bruto
	IQ-180	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 4,75 min; m/z 316 [M+1] <sup>+</sup>	140 mg, 79 %, sólido de color beis
	IQ-179	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 5,81 min; m/z 380,5 [M+1] <sup>+</sup>	66 mg, 31 %, sólido de color beis

	IQ-181	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 6,56 min; m/z 366,5 [M+1] <sup>+</sup>	101 mg, 49 %, sólido de color beis
	IQ-183	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 8,54 min; m/z 365,5 [M+1] <sup>+</sup>	17 mg, 16 %, sólido de color beis
	IQ-184	AnalpH2_MeOH QC(2): Tr 8,16 min; m/z 315 [M+1] <sup>+</sup>	10,6 mg, 5 %, sólido de color pardo

Esquema J. Etapa AF (Protocolo 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con BOC)

5 7-Fluoro-5-metil-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-078)



10 La síntesis es análoga a procedimiento de desprotección con Boc usado en el Esquema A, Etapa C (Protocolo 1) anterior para dar 7-Fluoro-5-metil-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (18,4 mg, 37 %).

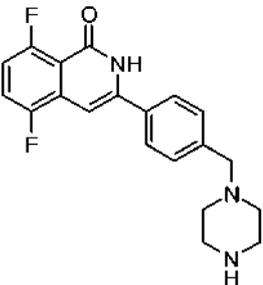
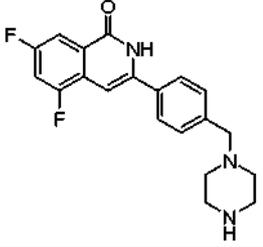
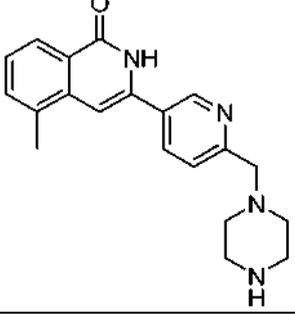
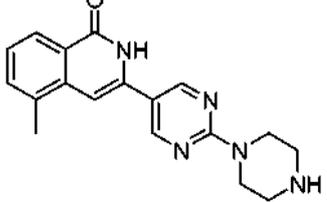
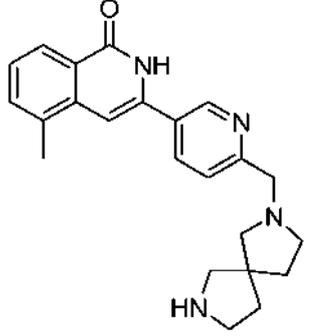
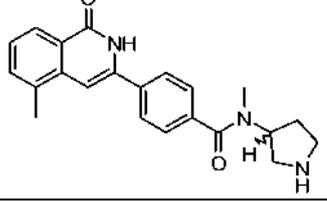
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,79-2,77 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,39 (s a, 4H).

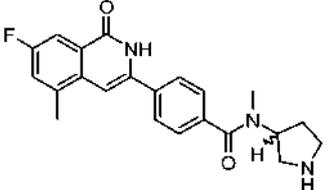
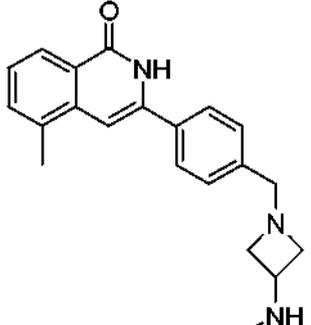
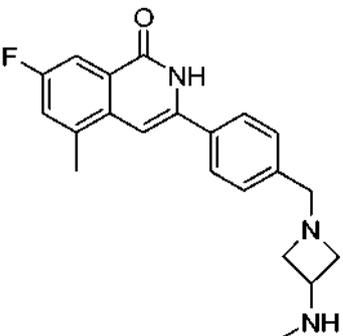
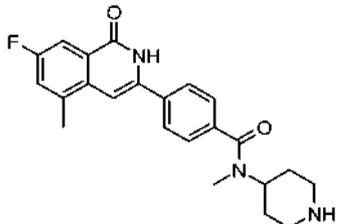
AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,49 min; m/z 352 [M+1]<sup>+</sup>

15

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

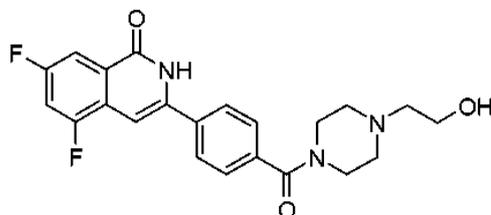
Tabla 31: 2H-isoquinolin-1-ona Fórmula 5

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-079	AnalpH2_Me OH_Q(1): Tr 5,05 min; m/z 356 [M+1] <sup>+</sup>	8 mg, 14 %, sólido de color blanquecino
	IQ-158	AnalpH2_Me OH_QC: Tr 5,62 min; m/z 356 [M+1] <sup>+</sup>	22 mg, 65 % sólido de color blanco
	IQ-072	AnalpH2_Me OH_OC(1): Tr 4,87 min; m/z 335 [M+1] <sup>+</sup>	11 mg, 50 %, sólido de color blanco
	IQ-026	AnalpH2_Me OH_OC(1): Tr 5,05 min; m/z 322 [M+1] <sup>+</sup>	28 mg, 17 %, sólido de color blanco
	IQ-160	AnalpH2_Me OH_QC: Tr 4,31 min; m/z 375 [M+1] <sup>+</sup>	16 mg, 29 %, sólido de color pardo claro
	IQ-200	AnalpH2_Me OH_OC(1): Tr 5,21 min; m/z 362,5 [M+1] <sup>+</sup>	210 mg, 76 %, sólido de color blanquecino

	IQ-186	AnalpH2_Me OH_OC(1): Tr 5,39 min; m/z 380,5 [M+1] <sup>+</sup>	135 mg, 61 %, sólido de color blanquecino
	IQ-177	AnalpH2_Me OH_QC(2): Tr 3,68 min; m/z 334,5 [M+1] <sup>+</sup>	35 mg, 29 %, sólido de color blanco
	IQ-178	AnalpH2_Me OH_QC(2): Tr 3,84 min; m/z 352,5 [M+1] <sup>+</sup>	42 mg, 34 %, sólido de color blanco
	IQ-213	AnalpH2_Me OH_QC(2): Tr 4,81 min; AnalpH2_Me OH_4 min(2): m/z 394 [M+1] <sup>+</sup>	80 mg, 36 %, sólido de color blanquecino

Esquema J, Etapa AF (Protocolo 3): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con TBDPS)

5 5,7-Difluoro-3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-2H-isoguinolin-1-ona (IQ-228)



10 La síntesis es análoga al procedimiento de desprotección con TBDPS usado en el Esquema A, Etapa C (Protocolo 3) anterior para dar 5,7-difluoro-3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenil}-2H-isoguinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 48 %).

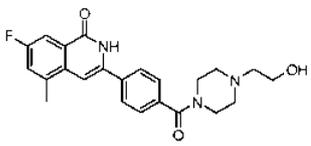
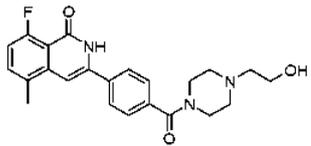
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,91 (s, 1 H), 4,46-4,44 (m, 1 H), 3,63 (s a, 2H), 3,50 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,35 (s a, 6H), 2,42 (t, J = 6 Hz, 2H).

AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,19 min; m/z 414 [M+1]<sup>+</sup>.

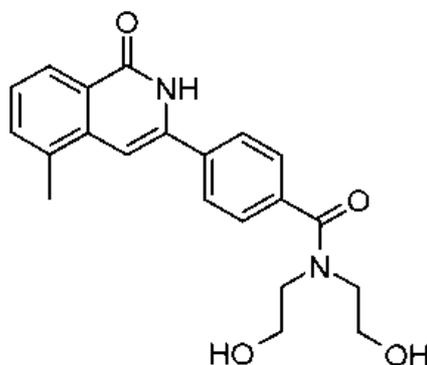
15

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 32: 2H-isoquinolin-1-ona Fórmula 5

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-192	AnalpH2_Me OH_QC(3): Tr 9,23 min; m/z 410 [M+1] <sup>+</sup>	26 mg, 64 %, sólido de color blanco
	IQ-193	AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 4,90 min; m/z 410 [M+1] <sup>+</sup>	37 mg, 75 %, sólido de color blanco

*N,N*-Bis-(2-hidroxi-etil)-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzamida (IQ-191)



5

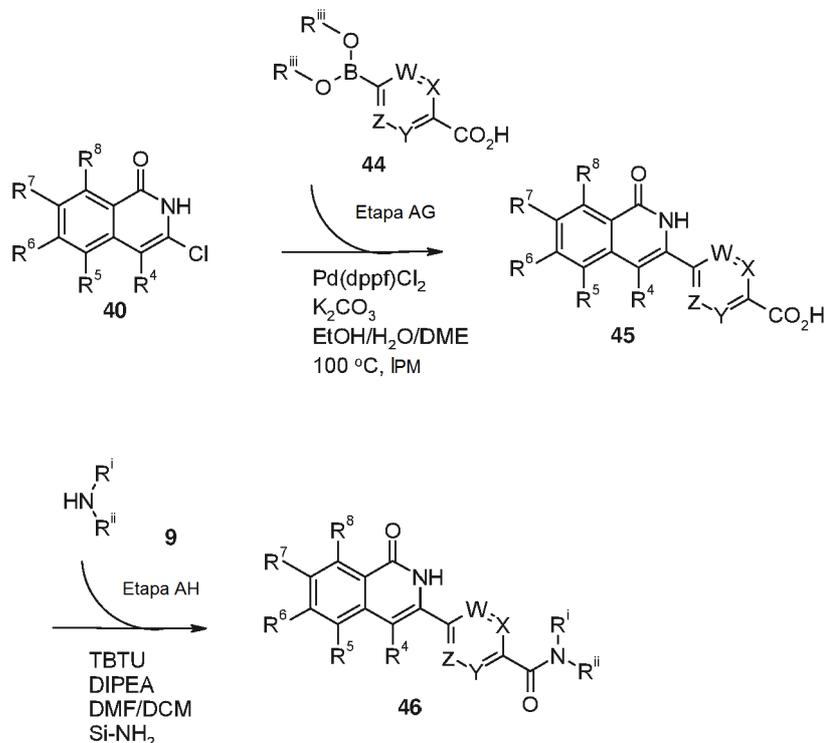
A una solución en agitación de *N,N*-Bis-(2-metoxi-etil)-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzamida (40 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) en N<sub>2</sub> a -78 °C se le añadió tribromuro de boro (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,54 ml, 2,54 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (5 ml) después de lo cual que un sólido de color amarillo pálido precipitó y se retiró por filtración. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. También se encontró que estaba presente el producto en la fase acuosa y se pasó a través de un cartucho de Isolute-103 (500 mg), se lavó con H<sub>2</sub>O (4 x volúmenes de columna). El producto se eluyó de la columna con MeOH (4 x volúmenes de columna) y se evaporó a sequedad. El producto en bruto combinado se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener *N,N*-bis-(2-hidroxi-etil)-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 63 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,64 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,88-4,82 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

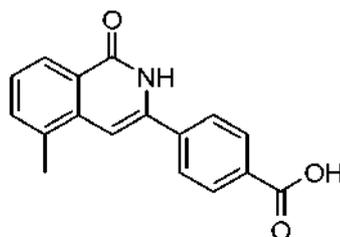
AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 6,76 min; m/z 367 [M+1]<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-onas amida de Fórmula 4

**Esquema K**

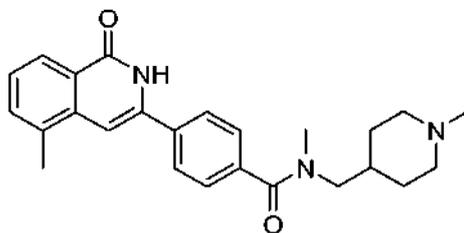


5 Esquema K, Etapa AG: Síntesis de ácido 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoico



- 10 Se añadieron 3-cloro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,26 mmol), ácido 4-carboxibencenoborónico (64 mg, 0,39 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73 mg, 0,52 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,013 mmol) en DME/EtOH/H<sub>2</sub>O a 4:0,5:1 (2,75 ml) a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un microondas (300 W, 120 °C, 2 h). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 0,2 M ac. Un sólido de color pardo precipitó de la solución que se filtró y se secó al vacío, se disolvió en DMF y se pasó a través de un cartucho de Si-tiol, eluyendo con DMF (4 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se trituró con MeOH, se filtró y se secó para dar ácido
- 15 4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoico en forma de un sólido de color beis (29 mg, 40 %).  
 AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 7,93 min; m/z 280 [M+1]<sup>+</sup>.

Esquema K. Etapa AE: Síntesis de N-Metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-metil)-benzamida (IQ-095)



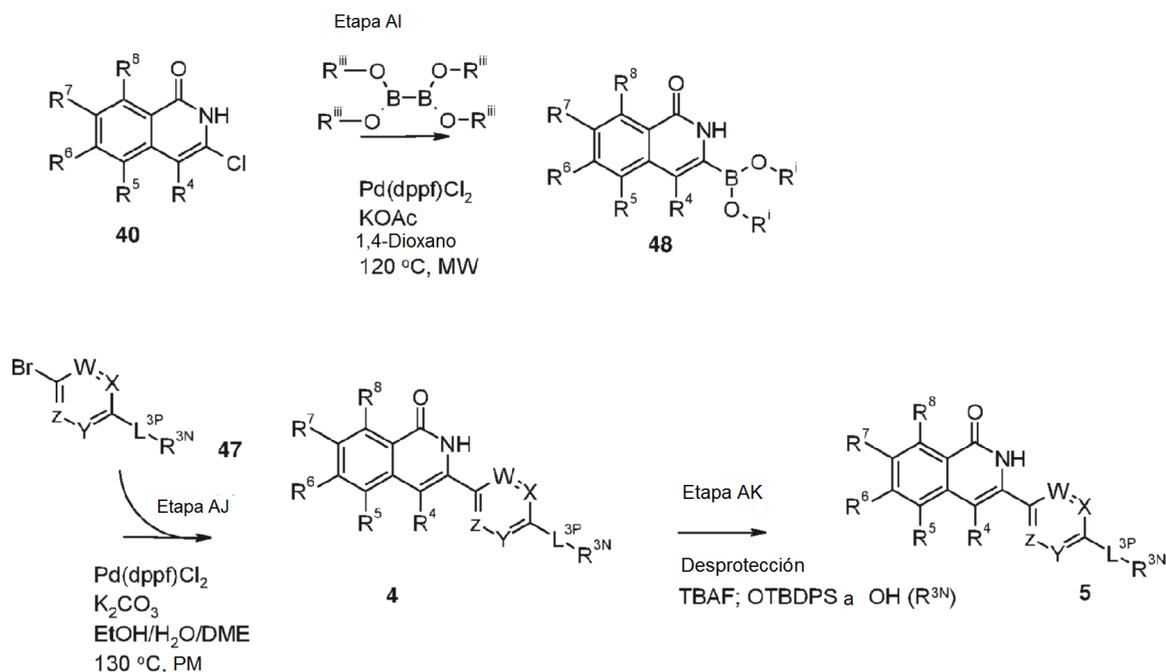
5 La síntesis es análoga al procedimiento de acoplamiento de ácido usado en la Etapa E anterior para dar N-metil-4-(5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-metil)-benzamida en forma de una espuma de color amarilla pálida (27 mg, 93 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,65-11,59 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7 Hz, 1H) 7,51 (d a, J = 7 Hz, 1 H), 7,45 (d a, J = 7 Hz, 1 H) 7,39 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,78 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,88-1,63 (m, 4H), 1,48-1,44 (d, J = 10 Hz, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 1 H).

15 AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,18 min; m/z 404 [M+1]<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-onas amida de Fórmula 4 y 5 (a través de la Ruta 2a)

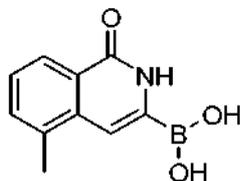
**Esquema L**



20

## Esquema L, Etapa AI: Síntesis de derivados de ácido arilborónico de Fórmula 48

## Ácido 5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-borónico



5 Se añadieron 3-cloro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,52 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (157 mg, 0,62 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (42 mg, 0,054 mmol) y KOAc (153 mg, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 120 °C, 20 min). La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de Si-tiol y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para proporcionar ácido 5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-borónico en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 49 %).  
 10 AnalpH2\_MeOH\_4 min(3): Tr 2,18 min; m/z 204 [M+1]<sup>+</sup>.

15 Los siguientes derivados de ácido borónico 48 se prepararon usando procedimientos análogos.

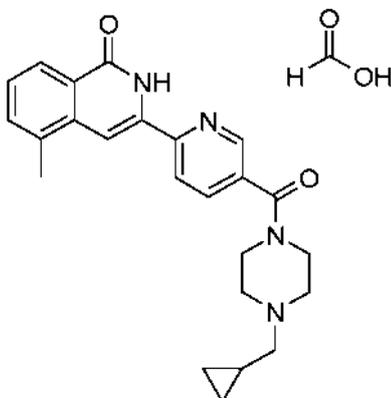
Tabla 33: Derivados de ácido borónico de Fórmula 48

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,18 min; m/z 222 [M+1] <sup>+</sup>	59 mg, 38 %, sólido de color amarillo pálido
	AnalpH2_MeOH_4 min(3): Tr 2,41 min; m/z 222 [M+1] <sup>+</sup>	84 mg, 40 %, sólido de color blanquecino

## Esquema L, Etapa AJ: Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 4 (a través de acoplamiento cruzado de Suzuki)

20

## 3-[5-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-223)



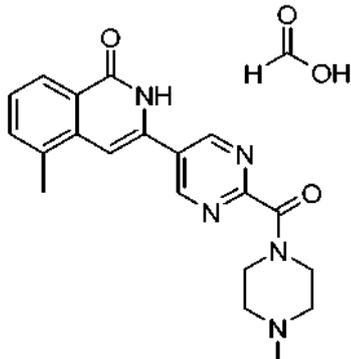
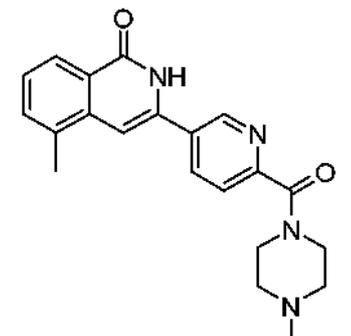
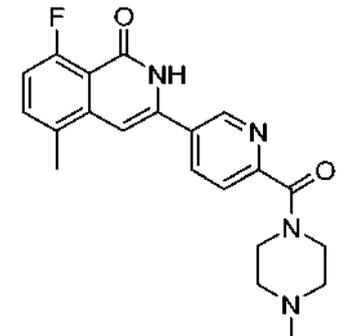
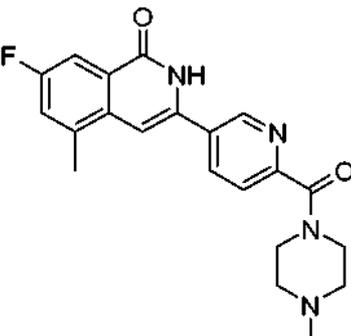
25 Se añadieron ácido 5-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-borónico (40 mg, 0,20 mmol), (6-bromo-piridin-3-il)-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona (95 mg, 0,30 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg, 0,4 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) en DME/EtOH/H<sub>2</sub>O a 4:0,5:1 (3,5 ml) a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 130 °C,

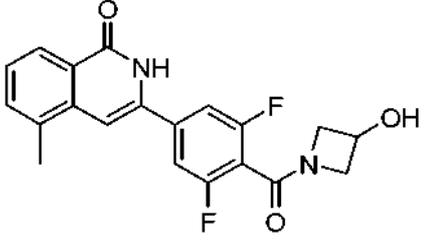
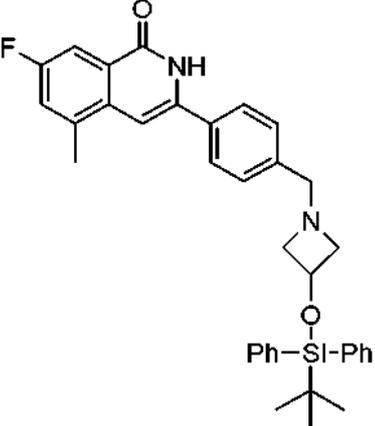
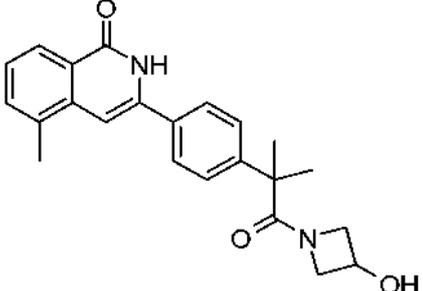
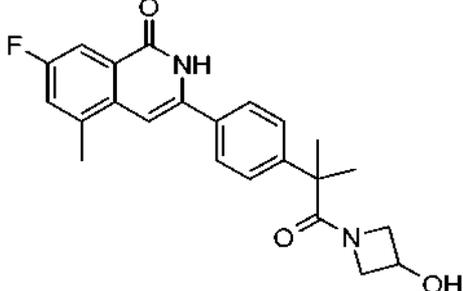
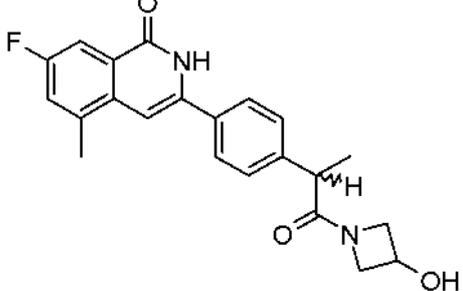
60 min). La mezcla de reacción se filtró a través de un Si-tiol y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 3-[5-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color pardo (18 mg, 22 %).

5 AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 4,97 min; m/z 403 [M+1]<sup>+</sup>.

Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 34: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4

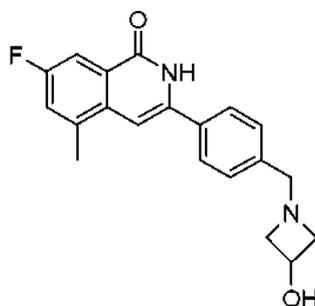
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-224	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 4,41 min; m/z 364 [M+1] <sup>+</sup>	3,2 mg, 16 %, sólido de color blanquecino
	IQ-220	AnalpH2_MeOH_QC(3): Tr 8,03 min; m/z 363 [M+1] <sup>+</sup>	34 mg, 34 %, sólido de color blanco
	IQ-221	AnalpH2_MeOH_QC(3): Tr 7,66 min; m/z 381 [M+1] <sup>+</sup>	78 mg, 76 %, sólido de color beis
	IQ-222	AnalpH2_MeOH_QC(1): Tr 4,96 min; m/z 381 [M+1] <sup>+</sup>	35 mg, 24 %, sólido de color beis

	<p>IQ-194</p>	<p>AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 7,15 min; m/z 371 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>32 mg, 16 %, sólido de color blanco</p>
	<p>Intermedio para IQ-170</p>	<p>AnalpH2_Me OH_4 min(3): Tr 2,80 min; m/z 577 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>300 mg, cuant., aceite de color negro</p>
	<p>IQ-217</p>	<p>AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 7,87 min; m/z 378 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>41 mg, 32 %, sólido de color pardo pálido</p>
	<p>IQ-218</p>	<p>AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 8,00 min; m/z 396 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>37 mg, 27 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>IQ-216</p>	<p>AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 7,74 min; m/z 381 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>140 mg, 69 %, sólido de color blanquecino</p>

	<p>IQ-185</p>	<p>AnalpH2_Me OH_QC(1): Tr 5,54 min; m/z 367 [M+1]<sup>+</sup></p>	<p>14,4 mg, 5,5 %, sólido de color blanco RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,68 (s a, 1 H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1 H), 5,22 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,22-4,15 (m, 1 H), 3,25 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).</p>
--	---------------	--	--

Esquema L, Etapa AK: Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 5 (a través de desprotección con TBDPS)

5 7-Fluoro-3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-170)

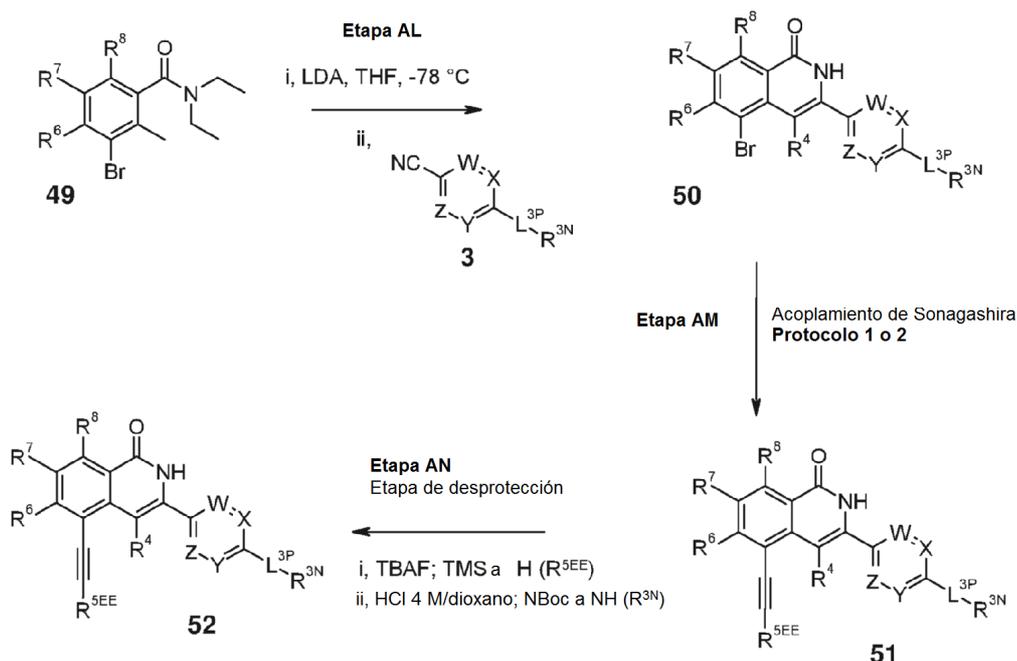


10 La síntesis es análoga a la del procedimiento de desprotección con TBDPS usado en el Esquema A, Etapa C (Protocolo 3) anterior para dar 7-fluoro-3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 11 %).

AnalpH2\_MeOH\_QC(1): Tr 5,25 min; m/z 339 [M+1]<sup>+</sup>.

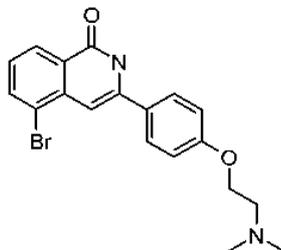
15 Procedimiento general para la síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona acetileno de Fórmula 51 y 52

Esquema M



Esquema M, Etapa AL: Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 50

5-Bromo-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-237)

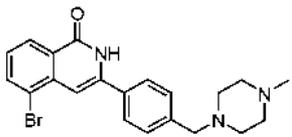


La síntesis es análoga al procedimiento de ciclación usado en el Esquema A Etapa B (protocolo 3) anterior para dar 5-bromo-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (1,23 g, 86 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,78 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,11 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H).

AnalPH2\_MeOH\_QC: Tr 5,69 min; m/z 387 [M+1]<sup>+</sup>.

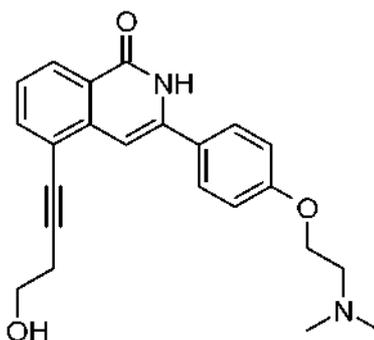
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 35: Derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de Fórmula 4

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-238	AnalPH2_MeO H_4 min: Tr 1,97 min; m/z 412 [M+1] <sup>+</sup>	845 mg, 79 %, sólido de color naranja pálido/rosa

Esquema M, Etapa AM (Protocolo 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 51

3-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(4-hidroxi-but-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-236)



Se

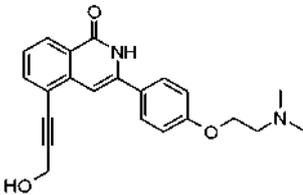
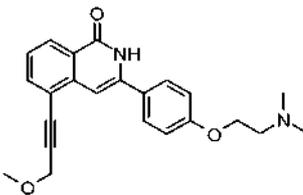
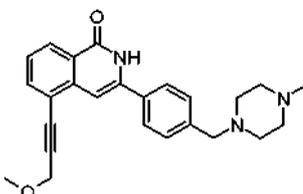
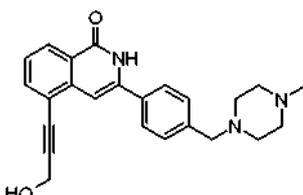
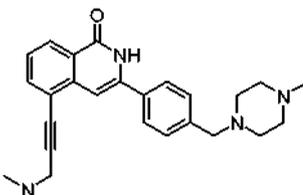
Se añadieron 5-bromo-3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2H-isoquinolin-1-ona (50,0 mg, 0,130 mmol), trietilamina (1,1 ml, 8,36 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0065 mmol), yoduro de cobre (I) (3,0 mg, 0,009 mmol), 3-butin-1-ol (20 μl, 0,260 mmol) en DMF (1,1 ml) a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 100 °C, 90 min). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® 545, se diluyó con DMSO y se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 3-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(4-hidroxi-but-1-inil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color pardo (19,0 mg, 39 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,77 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 6H).

AnalPH2\_MeOH\_QC: Tr 5,17 min; m/z 377 [M+1]<sup>+</sup>.

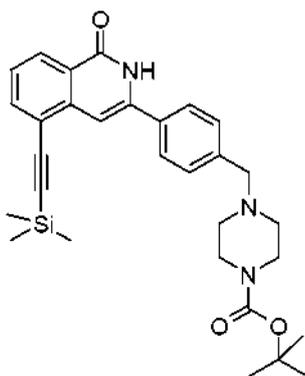
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se prepararon usando procedimientos análogos.

Tabla 36: 2H-isoquinolin-1-ona Fórmula 51

Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, Estado
	IQ-232	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 4,93 min; m/z 363 [M+1] <sup>+</sup>	19 mg, 20 %, aceite de color pardo
	IQ-234	AnalpH2_MeO H_QC: Tr 5,53 min; m/z 377 [M+1] <sup>+</sup>	36 mg, 34 %, sólido de color beis
	IQ-233	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,70 min; m/z 402 [M+1] <sup>+</sup>	23 mg, 44 %, sólido de color beis
	IQ-231	AnalpH2_MeO H_QC(1): Tr 5,06 min; m/z 388 [M+1] <sup>+</sup>	25 mg, 41 %, sólido de color beis
	IQ-235	AnalpH2_MeO H_4 min: Tr 0,94 min m/z 415 [M+1] <sup>+</sup>	36 mg, 54 %, sólido de color blanquecino

Esquema M, Etapa AM (Protocolo 2): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 51

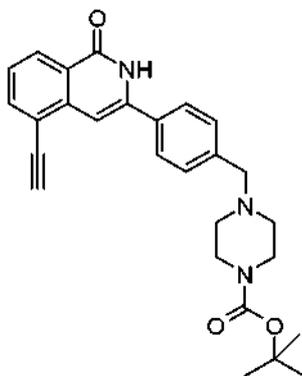
- 5 Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(1-oxo-5-trimetilsilaniletinil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico



Se añadieron ácido 4-[4-(5-bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico (140,0 mg, 0,281 mmol), etiniltrimetilsilano (119  $\mu$ l, 0,843 mmol), trietilamina (391  $\mu$ l, 2,81 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (19,6 mg, 0,028 mmol) y trifenilfosfina (3,67 mg, 0,014 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadieron a un vial de microondas y la mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (5,33 mg, 0,028 mmol) y la mezcla se desgasificó durante un minuto adicional. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 110  $^{\circ}$ C, 1 h). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano e incrementando la polaridad hasta EtOAc al 100 %/iso-hexano para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(1-oxo-5-trimetilsilaniletinil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (70,3 mg, 49 %).  
 AnalpH2\_MeOH\_4 min (3): Tr 3,05 min; m/z 515,5  $[M+1]^+$ .

Esquema M, Etapa AN (Etapa 1): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 52

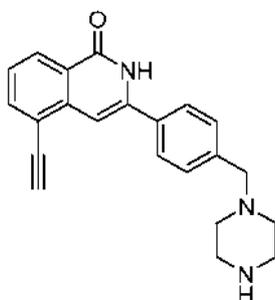
Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-etinil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico



A una solución en agitación del compuesto de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(1-oxo-5-trimetilsilaniletinil-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico (70,0 mg, 0,136 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (1M en THF, 272  $\mu$ l, 0,272 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-etinil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico (60,3 mg, 100 %) en forma de un sólido de color naranja. El compuesto en bruto se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.  
 AnalpH2\_MeOH\_4 min (3): Tr 2,35 min; m/z 444,5  $[M+1]^+$ .

Esquema M, Etapa AN (Etapa 2): Síntesis de derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de fórmula 52

5-Etinil-3-(4-piperazin-1-ilmetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona (IQ-230)



Se agitaron éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-etinil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)bencil]piperazin-1-carboxílico (60,3 mg, 0,136 mmol) y HCl 4 M/dioxano (3 ml) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa-EM de fase inversa para obtener 5-etinil-3-(4-piperazin-1-ilmetilfenil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (16,0 mg, 34 %).  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,69-2,67 (m, 4H), 2,30 (s a, 4H).

AnalpH2\_MeOH\_QC (1): Tr 5,46 min; m/z 344,5 [M+1]<sup>+</sup>.

Métodos biológicos

5 Ensayo bioquímico 1:

Ensayo bioquímico TNKS1/PARP

10 Se analizó la actividad de la tanquirasa usando un kit de ensayo PARP hemiluminiscente de HT de 96 pocillos (Trevigen, Inc, n.º de cat. 4676-096-K) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, la actividad de tanquirasa/PARP se cuantifica mediante la incorporación de dinucleótido de nicotinamida adenina biotilada (biotina-NAD<sup>+</sup>) sobre el pseudo-sustrato inmovilizado, Histona. La extensión de la ribosilación de poli(biotin-ADP)(PARilación) en presencia de una dosis creciente de inhibidor se cuantifica después mediante unión de peroxidasa de rábano conjugado con estreptavidina (estreptococo-HRP) seguida por detección quimioluminiscente.

15 Antes de la iniciación del ensayo, se prepararon existencias de inhibidores en DMSO acuoso (10 % (v/v)) a partir de una reserva de 5 milimolar (mM) en DMSO al 100 % (Sigma Aldrich, n.º de cat. 265855) como concentraciones 10x. Para el ensayo primario (es decir, dosis individual a una concentración final de 1 micromolar (µM)) esta corresponde a 10 µM en DMSO al 10 %. Para la determinación de la CI<sub>50</sub>, esta corresponde a 100 µM, 30 µM, 10 µM, 3,0 µM, 1,0 µM, 0,30 µM, 0,10 µM y 0 µM en DMSO al 10 % para concentraciones finales de 10 µM, 3,0 µM, 1,0 µM, 0,30 µM, 0,10 µM, 0,030 µM, 0,010 µM y 0 µM con DMSO final al 1 % (v/v). El ensayo se inició mediante la adición de inhibidor 10x (5 microlitros (µl)) o DMSO acuoso al 10 % (5 µl) para triplicar los pocillos. Se añadieron 20 microlitros de proteína TNKS1 diluida (concentración final 200 nanomolar (nM)) en tampón PARP (Trevigen, Inc, n.º de cat. 4671-096-02) a cada pocillo revestido con histona, que previamente se hidrataba con tampón PARP. También se añadieron pocillos triplicados con DMSO al 1 %/tampón solo (sin enzima) como medida del "ruido" de ensayo. El control positivo para la inhibición de la PARP incluyó la adición de 4-amino-1,8-naftalimida (Sigma Aldrich, n.º de cat. A0966) en dosis correspondientes.

30 La mezcla se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y la reacción de PARilación se inició mediante la adición de cóctel de PARP (25 µl, Trevigen, Inc) que contenía biotina-NAD<sup>+</sup> (Trevigen, Inc., n.º de cat. 4670-500-01), ADN activado (Trevigen, Inc, n.º de cat. 4671-096-06) y tampón PARP. La reacción se incubó durante 1,5 horas (para TNKS1) o durante 1 hora (para PARP1) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró después por aspiración y los pocillos se lavaron (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato que contenía Triton X-100 (0,1 % (v/v), Sigma Aldrich n.º de cat. T8787). Los pocillos se lavaron después (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato y después se incubaron con estreptococo-HRP (50 µl, Trevigen, Inc, n.º de cat. 4800-30-06) en diluyente estreptocócico (dilución 1:500, Trevigen Inc, n.º de cat. 4671-096-04) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de estreptococo-HRP se aspiró y los pocillos se lavaron (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato que contenía Triton X-100 (0,1 % (v/v)) seguido de solución salina tamponada con fosfato (3 x 200 µl) y después se incubaron con el reactivo PeroxyGlow™ (100 µl, Trevigen, Inc, n.º de cat. 4675-096-01, 4675-096-02, temperatura ambiente, mezcla 1:1).

45 La cantidad de luz emitida como resultado de la reacción de reactivo quimioluminiscente de peroxidasa fue proporcional al grado de poli (Biotin-ADP)ribosilación y se midió inmediatamente con un lector de placas Victor2 (Perkin Elmer, ensayo de detección de luminiscencia, unidades luminiscentes descritas como 'Cuenta por Segundo' (CPS)). Los datos se normalizaron con el control de DMSO después de la sustracción de ruido y se expresaron como % de actividad de PARP en función de la dosis de inhibidor. La inhibición se expresó como 100 % - (% de actividad de PARP). Las curvas de respuesta a la dosis usadas para determinar los valores de CI<sub>50</sub> de registro se transformaron con logaritmos y se analizaron por análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc) y se presentaron como CI<sub>50</sub> con un intervalo de confianza del 95 % para determinar la potencia relativa.

50 *Preparación de proteínas recombinantes:*

55 La construcción de la expresión de la tanquirasa 1 (pNIC-Bsa4-TNKS1<sup>PARP</sup>) se obtuvo del Consorcio de Genómica Estructural (SGC) y expresa el dominio PARP activa de TNKS1 como una proteína marcada con polihistidina. La expresión y purificación de la proteína TNKS1 se realizó de acuerdo con el protocolo SGC proporcionado en [http://www.thesgc.org/structures/materials\\_methods/2RF5/](http://www.thesgc.org/structures/materials_methods/2RF5/), que se resume en la siguiente tabla.

Estructura	TNKS1
Código PDB	2RF5
Accesión del clon de entrada	BC098394
Fuente del clon de entrada	Colección de genes de mamíferos
Etiqueta	Etiqueta de hexahistidina N-terminal con sitio de escisión de proteasa TEV integrado: mhhhhhssgvdgtenlyfq*s(m)

Secuencia de construcción	mhhhhhssgvdlgtenlyfq*sMQGTNPYLTFHCVNQGTILLDLAPEDKEYQS VEEEMQSTIREHRDGGNAGGIFNRYNVIRIQKVVNKKLRERFCHRQKE VSEENHNHNERMLFHGSPFINAIIHKGFDERHAYIGGMFGAGIYFAEN SSKSNQYVYGIGGGTGCPTHKDRSCYICHRQMLFCRVTLGKSFLQFSTI KMAHAPPGHHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGEQAYPEYLITYQIMKPEA PSQTATAAEQ
Vector	pNIC-Bsa4
Huesped de expresión	<i>E.coli</i> Rosetta2(DE3) (Novagen)
Método de crecimiento	Las células de una reserva de glicerol se marcaron en placas de LB-agar. Se usaron 5-10 colonias para inocular 20 ml de TB suplementado con 8 g/l de glicerol, 100 µg/ml de canamicina y 34 µg/ml de cloranfenicol. Las células se cultivaron a 30 °C durante una noche. Se usó el cultivo durante la noche (20 ml) para inocular 1,5 l de TB suplementado con 8 g/l de glicerol, 50 µg/ml de canamicina y aproximadamente 200 µl de solución anti-espuma PPG P2,000 81380 (Fluka). El cultivo se hizo crecer en un sistema biorreactor LEX (Harbinger Biotechnology) a 37 °C hasta que OD600 alcanzó ~ 2. El cultivo se endureció a 18 °C durante un período de 1 hora antes de que la expresión objetivo se indujo por la adición de IPTG 0,5 mM. La expresión se dejó continuar durante la noche y las células se cosecharon la mañana siguiente por centrifugación (5,500 x g, 10 min, 4 °C). El sedimento de células resultante (38,2 g de peso de células húmedas) se resuspendió en tampón de lisis (2 ml/g ), suplementado con un comprimido de inhibidor de proteasa completo sin EDTA (Roche Applied Science). La suspensión celular se almacenó a -80 °C.
Tampones de extracción	Tampón de lisis: HEPES 50 mM, NaCl 300mM, glicerol al 10 %, imidazol al 10 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,8
Procedimiento de extracción	La suspensión celular se descongeló rápidamente en agua y se añadió 2500 U Benzonasa (Merck). Las células se interrumpieron por sonicación (Vibra-Cell, Sonics) a una amplitud del 80 % durante 3 min de tiempo efectivo (4 seg encendido, 4 seg apagado) y los residuos celulares se retiraron por centrifugación (49,100 x g, 20 min, 4 ° C). El sobrenadante se decantó y se filtró a través de un filtro de matraz de 0,45 µm.
Tampones de purificación	tampón IMAC wash1: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, imidazol 10 mM imidazol, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. tampón IMAC wash2: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM NaCl, glicerol al 10 %, imidazol al 25 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. tampón IMAC de elución: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, imidazol 500 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. Tampón de filtración en gel (GF): HEPES 30 mM, NaCl 300 mM, glicerol al 10 %, TCEP 0,5 mM, pH 7,5
Procedimientos de purificación	Columnas: IMAC: 1 ml HiTrap Chelating HP cargada de Ni (GE Healthcare). Columna de filtración de gel: HiLoad 16/60 Superdex 75 Prep Grade (GE Healthcare). Procedimiento: La purificación de la proteína se realizó como un proceso en dos etapas en un sistema ÄKTExpress (GE Healthcare). Antes de la purificación, las columnas se equilibraron con tampón de lavado IMAC y tampón de filtración en gel, respectivamente. El lisado filtrado se cargó en la columna Chelating HiTrap cargada con Ni y se lavó con tampón IMAC wash1 seguido por tampón IMAC wash2. La proteína unida se eluyó de la columna IMAC con tampón de elución IMAC y se cargó automáticamente en la columna de filtración en gel. Las fracciones que contenían la proteína diana se reunieron y se añadió TCEP fresco a una concentración final de 2 mM. La proteína se concentró posteriormente usando un dispositivo de filtro centrífugo Amicon Ultra-15, 10,000 NMWL (Millipore) a 22,8 mg/ml en un volumen de 0,28 ml. La identidad de la proteína se confirmó por espectrometría de masas.

La construcción de la expresión de la tanquirasa 2 (pNIC-Bsa4-TNKS2<sup>PARP</sup>) también se obtuvo del Consorcio de Genómica Estructural (SGC) y se preparó de manera análoga al método para TNKS1.

- 5 La proteína PARP1 estaba disponible en el mercado y se obtuvo de Trevigen, Inc (PARP-HSA 'Alta Actividad Específica', n.º de cat. 4668-50-010).

Ensayo 1 basado en células:

- 10 Ensayo reporter Wnt-Luciferasa

*Generación de líneas celulares reporter:*

La línea celular dependiente de Wnt (es decir, la línea celular de adenocarcinoma colorrectal DLD1) se transdujo con replicación incompetente de las partículas lentivirales pseudotyped VSV-g que expresan el gen luciferasa de la luciérnaga bajo el control de promotor mínimo de citomegalovirus (mCMV) y repeticiones en tándem del elemento de respuesta transcripcional TCF/LEF. La selección de post-transducción usando puromicina (Sigma Aldrich, n.º de cat. P8833, 1,5 microgramos por mililitro ( $\mu\text{g/ml}$ )) durante una semana dio como resultado una población celular policlonal enriquecida (células DLD1-Wnt-Luc) que se amplió y se recolectó para paso mínimo y se almacenó en nitrógeno líquido.

#### *Ensayo de Wnt-reporter:*

Se sembraron células DLD1-Wnt-Luc (5000 células/pocillo) en una placa de 96 pocillos (Greiner Bio-One, n.º de cat. 655098) en medio de Eagle modificado de Dubelco (DMEM, GIBCO/Invitrogen, cat n.º 41965-039) suplementado con suero bovino fetal (FBS, 10 %, GIBCO/Invitrogen, n.º de cat. 10108-165). Después de la incubación durante una noche, se reemplazó el medio con OptiMEM (GIBCO/Invitrogen, n.º de cat. 11058-021) suplementado con FBS (0,5 %) y aminoácidos no esenciales (1 %, GIBCO/Invitrogen, n.º de cat. 11140-035) y el inhibidor putativo TNKS apropiado a una concentración final de DMSO final de 10  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 0,30  $\mu\text{M}$ , 0,10  $\mu\text{M}$ , 0,030  $\mu\text{M}$ , 0,010  $\mu\text{M}$  y 0  $\mu\text{M}$  con DMSO final al 1 % (v/v) en pocillos de dobles-triples. El control positivo incluye el uso de XAV-939 (Maybridge, Fisher Scientific, 3,5,7,8-tetrahidro-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ona, n.º de cat. RF03920, véase: Huang et al., Nature, 2009, Vol. 461, pág. 614-620). Las células se incubaron durante 20-22 horas antes del ensayo de la luciferasa (primer conjunto de triplicados: activación de Wnt) y la viabilidad (segundo grupo de triplicados: supervivencia celular para normalización de los datos frente a la activación de Wnt) usando ONE-Glo (Promega, n.º de cat. E6110) y CellTiter-Glo (Promega, n.º de cat. G7570) consecutivamente. El ensayo se midió usando un lector de placas Victor2. Los datos se normalizaron con el control de DMSO y se expresaron como % de actividad de Wnt en función de la dosis de inhibidor. Las curvas de respuesta a la dosis utilizadas para determinar los valores de  $\text{CI}_{50}$  se transformaron con logaritmos y se analizaron mediante el análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc).

#### Ensayo 2 basado en células:

##### Transferencia de Western para dianas directas y aguas abajo de inhibidores de TNKS: Axin 1

Las células DLD1 se ensayaron para el efecto de los inhibidores de tanquirasa 1/2 putativos en los niveles de proteína TNKS1/2, Axin1/2 y  $\beta$ -catenina. Los inhibidores de TNKS eficaces incrementarán (1) los niveles de proteína de TNKS mediante la inhibición de la autoPARilación y la posterior degradación proteasómica, (2) incrementando los niveles de proteína Axin1/2 mediante la inhibición de la PARilación inducida por TNKS y la subsiguiente degradación proteasomal y consecuentemente la estabilización de la proteína Axin/APC/GSK/CK que conduce a (3) disminución de los niveles de proteína  $\beta$ -catenina. La reducción de la acumulación nuclear de  $\beta$ -catenina y, en última instancia, la reducción de la activación transcripcional de  $\beta$ -catenina/TCF/LEF de genes Wnt objetivo debe correlacionar con la pérdida de la señal Wnt-luc reporter en el ensayo reporter de Wnt.

Se sembraron células DLD1 en una placa de 6 pocillos a 10000 células/pocillo en DMEM suplementado con FBS al 10 %. Después de la incubación durante una noche, las células se dosificaron con una cantidad apropiada de inhibidor de Tanquirasa 1/2 putativo (2  $\mu\text{M}$ , 0,75  $\mu\text{M}$ , 0,25  $\mu\text{M}$ , 0  $\mu\text{M}$ ) en DMEM (0,5 % de FBS, 1 % de DMSO). Después de 20-22 horas de incubación, las células se lavaron en PBS frío y se lisaron en tampón de lisis (Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 500 mM, NP-40 al 0,5 %, cóctel de inhibidor de proteasa completo (Roche, n.º de cat. 11836153001)), se centrifugó a 15000 rpm durante 10 minutos y se cuantificó la concentración de proteína del sobrenadante usando el reactivo de Bradford (reactivo de ensayo de proteína BioRad, n.º de cat. 500-0006). Se desnaturalizaron las muestras de proteína (25-50  $\mu\text{g}$ ) en tampón de carga de la muestra de proteína ('Laemmli buffer', Laemmli, Reino Unido, Nature, 1970, 227, 680-685) por ebullición y cargaron en un gel de dodecilsulfato de sodio - poliacrilamida (SDS- PAGE con acrilamida al 10 %) y se separaron por electroforesis seguido de electransferencia sobre membrana de nitrocelulosa. La membrana se bloqueó en leche desnatada (5 % en solución salina Tris-base con Tween<sup>20</sup> al 0,01 % (TBS-T)) y posteriormente se analizó durante una noche con el anticuerpo requerido: Tanquirasa 1/2 (1:1000, Santa Cruz, n.º de cat. -8337); Axin1 (1:1000, Cell Signalling Technology, n.º de cat. 2087); Axin2 (1:1000, Cell Signalling Technology, n.º de cat. 2151);  $\beta$ -catenina (1:1000, Cell Signalling Technology, n.º de cat. 9581). Después de lavar en TBS-T, se sondeó la membrana con un anticuerpo secundario específico de la especie conjugado con HRP (1:5000, Pierce/ThermoFisher), se lavó de nuevo en TBS-T y se hizo reaccionar con reactivos de detección quimioluminiscentes (ECL, GE Healthcare, RPN2109) seguido de exposición a una película de rayos X (FujiFilm XR).

#### Ensayo 3 basado en células:

##### Transferencia de Western para dianas directas y aguas abajo de inhibidores de TNKS no relacionados con la vía de Wnt: TNKS

También se ensayaron líneas celulares apropiadas (HeLa, HT1080, HTC75) para el efecto de la inhibición de TNKS en la estabilización de TNKS (véase, por ejemplo, Smith et al., Science, 1998, Vol. 282, pág. 1484-1487). Se sembraron las células, se dosificaron y se aislaron lisados de células enteras y se transfirieron a Western como se ha descrito

anteriormente. Los anticuerpos primarios incluían TNKS (1:1000, Santa Cruz Biotech, nº de cat. SC8377).

#### Ensayo 4 basado en células:

##### 5 Inhibición clonogénica en células DLD1 o HT55

Con el fin de determinar la eficacia de la dosificación crónica de inhibidores TNKS putativos, se llevaron a cabo ensayos clonogénicos a largo plazo o 'formación de colonias'. Esto incluyó la siembra escasa de células en un plato de 6 pocillos seguido de dosificación continua de células durante 12-14 días (dependiendo del crecimiento celular relativo). Se sembraron líneas celulares apropiadas (DLD1 o HT55) a 500 células/pocillo en un plato de 6 pocillos en DMEM suplementado con FBS. Después de la incubación durante una noche, las células se trataron con el inhibidor TNKS putativo apropiado a 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,30 µM, 0,1 µM y 0 µM a una concentración final de DMSO de 0,2-1 % (dependiente de la línea celular) en DMEM suplementado con FBS al 10 % (las células DLD1 se dosificaron en DMEM suplementado con FBS al 0,5 %). Las dosificaciones se realizaron por triplicado. Los medios celulares que contienen compuesto o DMSO solo se reponen cada 48 horas. La terminación del ensayo incluyó la fijación de células con ácido tricloroacético (1 ml, 10 % (v/v), Sigma Aldrich, nº de cat. T6399) e incubación durante 16 horas a 4 °C. Las células fijadas se lavaron después con agua, se dejaron secar y se tiñeron con solución de sulforhodamina B (sulforhodamina B al 0,05 % (p/v), Sigma Aldrich n.º de cat. S1402, ácido acético al 1 % (v/v), Fisher Scientific, n.º cat A/0400/PB17)) durante 12 horas a temperatura ambiente. La mancha se retiró después y las células se lavaron copiosamente con ácido acético acuoso (1 % v/v) y se dejaron secar.

La cuantificación de la formación de colonias se llevó a cabo por disolución de sulforhodamina B incorporada en Trisbase (1 ml, 10 mM, pH 10) y medición de la absorbancia a 560 nM. Los datos se normalizaron con el control de DMSO y se expresaron como fracción superviviente en función de la dosis de inhibidor. Las curvas de respuesta a las dosis utilizadas para determinar los valores de GI50 se transformaron con logaritmos y se analizaron mediante análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc).

#### Datos biológicos

30 Los siguientes compuestos se probaron en el Ensayo Bioquímico TNKS1/PARP descrito anteriormente:

IQ-001, IQ-002-1, IQ-002-2, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-023, IQ-024, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-028-2, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-060, IQ-062, IQ-063, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-070, IQ-071, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-076, IQ-077, IQ-078, IQ-079, IQ-080, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-089, IQ-090, IQ-091, IQ-092, IQ-093, IQ-094, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-103, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-110, IQ-111, IQ-112, IQ-113, IQ-114, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-119, IQ-120, IQ-121, IQ-122, IQ-123, IQ-124, IQ-125, IQ-126, IQ-127, IQ-128, IQ-129, IQ-130, IQ-131, IQ-132, IQ-133, IQ-134, IQ-135, IQ-136, IQ-138, IQ-139, IQ-140, IQ-141, IQ-142, IQ-143, IQ-144, IQ-145, IQ-148, IQ-149, IQ-150, IQ-151, IQ-154, IQ-157, IQ-158, IQ-160, IQ-161, IQ-162, IQ-163, IQ-164, IQ-165, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-183, IQ-184, IQ-185, IQ-186, IQ-187, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-191, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-202, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-216, IQ-217, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-221, IQ-222, IQ-223, IQ-224, IQ-225, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-229, IQ-230, IQ-231, IQ-232, IQ-233, IQ-234, IQ-236.

50 Todos los compuestos tienen un CI<sub>50</sub> de TNKS1 de menos de 5 µM.

Los siguientes compuestos tienen un CI<sub>50</sub> de TNKS1 de menos de 0,5 µM:

IQ-001, IQ-002-1, IQ-002-2, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-023, IQ-024, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-028-2, IQ-029, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-060, IQ-062, IQ-063, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-070, IQ-071, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-076, IQ-077, IQ-078, IQ-079, IQ-080, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-089, IQ-090, IQ-091, IQ-092, IQ-093, IQ-094, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-103, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-110, IQ-111, IQ-112, IQ-113, IQ-114, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-119, IQ-120, IQ-121, IQ-122, IQ-123, IQ-124, IQ-125, IQ-126, IQ-127, IQ-128, IQ-129, IQ-130, IQ-132, IQ-133, IQ-134, IQ-135, IQ-136, IQ-138, IQ-140, IQ-142, IQ-143, IQ-145, IQ-148, IQ-149, IQ-150, IQ-154, IQ-157, IQ-158, IQ-160, IQ-161, IQ-162, IQ-163, IQ-164, IQ-165, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-184, IQ-185, IQ-186, IQ-187, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-191, IQ-192,

## ES 2 611 504 T3

IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-202, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-216, IQ-217, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-221, IQ-222, IQ-223, IQ-224, IQ-225, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-229, IQ-230, IQ-231, IQ-232, IQ-234, IQ-236.

5

Los siguientes compuestos tienen un  $Cl_{50}$  de TNKS1 de menos de 0,05  $\mu$ M:

10 IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-021, IQ-023, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-028-2, IQ-029, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-042, IQ-045, IQ-048, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-062, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-070, IQ-073, IQ-074, IQ-078, IQ-080, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-090, IQ-093, IQ-094, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-111, IQ-112, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-120, IQ-121, IQ-123, IQ-124, IQ-125, IQ-127, IQ-129, IQ-130, IQ-134, IQ-138, IQ-149, IQ-158, IQ-160, IQ-162, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-180, IQ-182, IQ-185, IQ-187, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-191, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-216, IQ-217, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-222, IQ-224, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-231.

20

Los siguientes compuestos tienen un  $Cl_{50}$  de TNKS1 de menos de 0,02  $\mu$ M:

25 IQ-001, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-008, IQ-011, IQ-014, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-025, IQ-028-1, IQ-029, IQ-032, IQ-034, IQ-038, IQ-048, IQ-051-1, IQ-054, IQ-055, IQ-062, IQ-082, IQ-086, IQ-088, IQ-093, IQ-097, IQ-099, IQ-100, IQ-102, IQ-104, IQ-107, IQ-109, IQ-115, IQ-117, IQ-118, IQ-120, IQ-123, IQ-125, IQ-130, IQ-162, IQ-167, IQ-168, IQ-170, IQ-172, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-180, IQ-182, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-191, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-204, IQ-205-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-219, IQ-222, IQ-227.

30 Por ejemplo, IQ-016 tiene un  $Cl_{50}$  de TNKS1 de 0,012  $\mu$ M.

Los siguientes compuestos se probaron en el Ensayo Reporter en Wnt-Luciferasa descrito anteriormente:

35 IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-023, IQ-024, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-029, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-045, IQ-046, IQ-048, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-060, IQ-062, IQ-063, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-070, IQ-071, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-076, IQ-077, IQ-078, IQ-079, IQ-080, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-089, IQ-090, IQ-091, IQ-093, IQ-094, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-103, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-110, IQ-111, IQ-112, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-119, IQ-120, IQ-121, IQ-122, IQ-123, IQ-124, IQ-125, IQ-127, IQ-128, IQ-129, IQ-130, IQ-132, IQ-133, IQ-134, IQ-135, IQ-138, IQ-142, IQ-143, IQ-148, IQ-149, IQ-150, IQ-151, IQ-154, IQ-157, IQ-158, IQ-160, IQ-161, IQ-162, IQ-163, IQ-164, IQ-165, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-183, IQ-184, IQ-185, IQ-186, IQ-187, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-191, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-202, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-216, IQ-217, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-221, IQ-222, IQ-223, IQ-224, IQ-225, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-229, IQ-230, IQ-231, IQ-232, IQ-234, IQ-236.

50

Todos los compuestos tienen un  $Cl_{50}$  de Wnt de menos de 10  $\mu$ M.

Los siguientes compuestos tienen un  $Cl_{50}$  de Wnt de menos de 5  $\mu$ M:

55 IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-023, IQ-024, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-029, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-045, IQ-046, IQ-048, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-060, IQ-062, IQ-063, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-070, IQ-071, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-076, IQ-077, IQ-078, IQ-079, IQ-080, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-089, IQ-090, IQ-091, IQ-093, IQ-094, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-103, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-110, IQ-111, IQ-112, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-119, IQ-120, IQ-121, IQ-122, IQ-123, IQ-124, IQ-125, IQ-127, IQ-128, IQ-129, IQ-130, IQ-132, IQ-133, IQ-134, IQ-135, IQ-138, IQ-142, IQ-143, IQ-148, IQ-149, IQ-150, IQ-151, IQ-154, IQ-157, IQ-158, IQ-160, IQ-161, IQ-162, IQ-163, IQ-164, IQ-165, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-183, IQ-184, IQ-185, IQ-186, IQ-187, IQ-188, IQ-189,

65

## ES 2 611 504 T3

IQ-190, IQ-191, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-202, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-216, IQ-217, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-221, IQ-222, IQ-223, IQ-224, IQ-225, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-230, IQ-231, IQ-232, IQ-234.

5

Los siguientes compuestos tienen un  $CI_{50}$  de Wnt de menos de 0,5  $\mu$ M:

10 IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-023, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-029, IQ-031, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-045, IQ-048, IQ-050, IQ-051-1, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059, IQ-060, IQ-062, IQ-063, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-071, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-076, IQ-077, IQ-078, IQ-079, IQ-080, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-084-3, IQ-085, IQ-086, IQ-087, IQ-088, IQ-089, IQ-090, IQ-091, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-098, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-110, IQ-111, IQ-112, IQ-115, IQ-116, IQ-117, IQ-118, IQ-119, IQ-120, IQ-121, IQ-122, IQ-123, IQ-125, IQ-127, IQ-130, IQ-133, IQ-134, IQ-138, IQ-142, IQ-143, IQ-148, IQ-154, IQ-157, IQ-158, IQ-161, IQ-162, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-170, IQ-171, IQ-172, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-183, IQ-184, IQ-185, IQ-186, IQ-187, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-192, IQ-193, IQ-194, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-198, IQ-199, IQ-200, IQ-201, IQ-202, IQ-203, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-206, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-208, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-213, IQ-214, IQ-215, IQ-218, IQ-219, IQ-220, IQ-222, IQ-226, IQ-227, IQ-228, IQ-231, IQ-234.

15

20

Los siguientes compuestos tienen un  $CI_{50}$  de Wnt de menos de 0,05  $\mu$ M:

25 IQ-001, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-008, IQ-011, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-028-1, IQ-035, IQ-038, IQ-040, IQ-042, IQ-048, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-054, IQ-055, IQ-062, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-073, IQ-078, IQ-080, IQ-097, IQ-098, IQ-100, IQ-102, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-111, IQ-117, IQ-118, IQ-120, IQ-121, IQ-123, IQ-125, IQ-133, IQ-148, IQ-157, IQ-167, IQ-168, IQ-170, IQ-171, IQ-173, IQ-174, IQ-175, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-180, IQ-181, IQ-182, IQ-184, IQ-185, IQ-190, IQ-192, IQ-195, IQ-198, IQ-199, IQ-201, IQ-206, IQ-209, IQ-210, IQ-211, IQ-212, IQ-215, IQ-234.

30

Por ejemplo, IQ-016 tienen un  $CI_{50}$  de Wnt de 0,014  $\mu$ M.

35 Los siguientes compuestos se estudiaron usando los Ensayos de Western Blotting descritos anteriormente, y se encontraron para estabilizar Axin1 y para estabilizar TNKS: IQ-002-1, IQ-003, IQ-027, IQ-034, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-053, IQ-100, IQ-102, IQ-127, IQ-130, IQ-133.

40

Los siguientes compuestos se probaron en el Ensayo Clonogénico a largo plazo descrito anteriormente (células DLD1):

45

IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-011, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-021, IQ-023, IQ-026, IQ-027, IQ-028-1, IQ-032, IQ-034, IQ-038, IQ-040, IQ-042, IQ-043, IQ-048, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-053, IQ-054, IQ-057, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-072, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-086, IQ-088, IQ-090, IQ-091, IQ-095, IQ-096, IQ-097, IQ-099, IQ-100, IQ-101, IQ-102, IQ-103, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-111, IQ-118, IQ-121, IQ-123, IQ-125, IQ-127, IQ-128, IQ-129, IQ-130, IQ-149, IQ-161, IQ-162, IQ-166, IQ-167, IQ-168, IQ-169, IQ-188, IQ-189, IQ-190, IQ-231, IQ-234.

50

Todos los compuestos tienen un  $SF_{50}$  Clonogénico (DLD1) de menos de 10  $\mu$ M.

Los siguientes compuestos tienen un  $SF_{50}$  Clonogénico (DLD1) de menos de 2  $\mu$ M:

55 IQ-001, IQ-002-1, IQ-003, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-011, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-021, IQ-023, IQ-027, IQ-028-1, IQ-034, IQ-038, IQ-040, IQ-042, IQ-043, IQ-048, IQ-051-2, IQ-051-3, IQ-053, IQ-054, IQ-057, IQ-065, IQ-067, IQ-068, IQ-073, IQ-074, IQ-075, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-084-1, IQ-084-2, IQ-086, IQ-088, IQ-090, IQ-091, IQ-102, IQ-104, IQ-105, IQ-106, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-111, IQ-118, IQ-121, IQ-123, IQ-125, IQ-127, IQ-129, IQ-149, IQ-161, IQ-162, IQ-166, IQ-168, IQ-190.

60

Los siguientes compuestos tienen un  $SF_{50}$  Clonogénico (DLD1) de menos de 0,5  $\mu$ M:

IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-011, IQ-016, IQ-018, IQ-027, IQ-028-1, IQ-040, IQ-042, IQ-051-2, IQ-053, IQ-065, IQ-067, IQ-073, IQ-075, IQ-081, IQ-082, IQ-083, IQ-088, IQ-090, IQ-091, IQ-104, IQ-105, IQ-107, IQ-108, IQ-109, IQ-111, IQ-118, IQ-123, IQ-125, IQ-161, IQ-162, IQ-166, IQ-168.

65 Por ejemplo, IQ-016 tiene un  $SF_{50}$  Clonogénico (DLD1) de 0,291  $\mu$ M.

## ES 2 611 504 T3

Los siguientes compuestos se probaron en el Ensayo Clonogénico a largo plazo descrito anteriormente (células HT55):

5 IQ-168, IQ-185, IQ-007, IQ-018, IQ-027, IQ-053, IQ-173, IQ-006, IQ-195, IQ-075, IQ-080, IQ-170, IQ-016, IQ-011, IQ-182, IQ-174, IQ-177, IQ-178, IQ-197, IQ-201, IQ-158, IQ-204, IQ-048, IQ-196, IQ-117, IQ-210, IQ-199, IQ-176, IQ-059, IQ-179, IQ-198, IQ-054, IQ-209, IQ-005, IQ-042, IQ-213, IQ-218, IQ-100, IQ-127, IQ-171, IQ-208, IQ-206, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-028-1.

10 Todos los compuestos tienen un SF<sub>50</sub> Clonogénico (HT55) de menos de 10 μM.

Los siguientes compuestos tienen un SF<sub>50</sub> Clonogénico (HT55) de menos de 3 μM:

15 IQ-006, IQ-007, IQ-011, IQ-016, IQ-018, IQ-027, IQ-028-1, IQ-048, IQ-053, IQ-059, IQ-075, IQ-080, IQ-117, IQ-158, IQ-168, IQ-170, IQ-173, IQ-174, IQ-176, IQ-177, IQ-178, IQ-179, IQ-182, IQ-185, IQ-195, IQ-196, IQ-197, IQ-199, IQ-201, IQ-204, IQ-205-1, IQ-205-2, IQ-207-1, IQ-207-2, IQ-210.

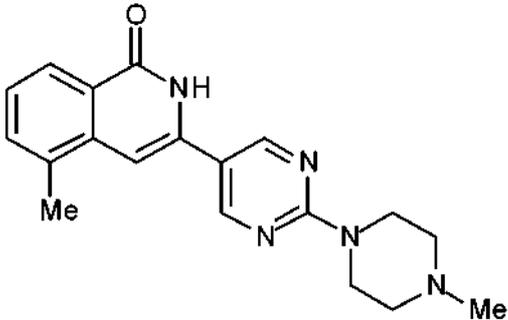
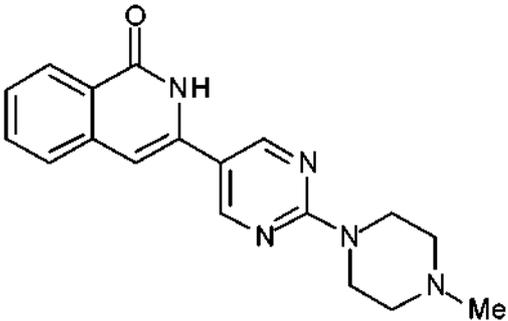
Los siguientes compuestos tienen un SF<sub>50</sub> Clonogénico (HT55) de menos de 1,5 μM:

20 IQ-006, IQ-007, IQ-011, IQ-016, IQ-018, IQ-027, IQ-028-1, IQ-053, IQ-075, IQ-080, IQ-168, IQ-170, IQ-173, IQ-185, IQ-195, IQ-205-1, IQ-207-1.

Por ejemplo, IQ-016 tiene un SF<sub>50</sub> Clonogénico (HT55) de 1,235 μM.

### 25 -R<sup>5</sup> Comparación n.º 1:

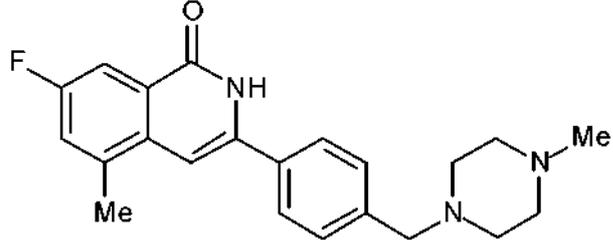
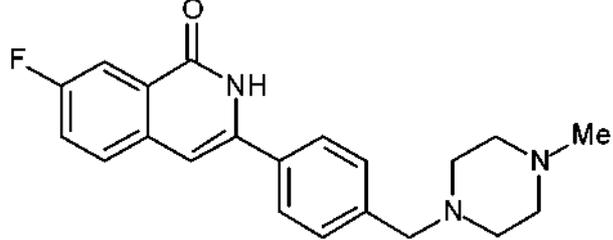
Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt mediante un factor de aproximadamente 13.

Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (μM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt (μM)
IQ-025		0,017	0,062
REF-1		0,033	0,825

### 30 -R<sup>5</sup> Comparación n.º 2:

Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de aproximadamente 24).

35

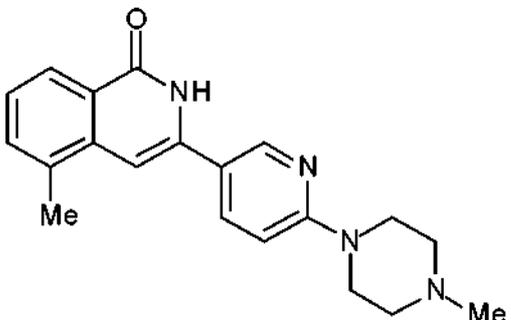
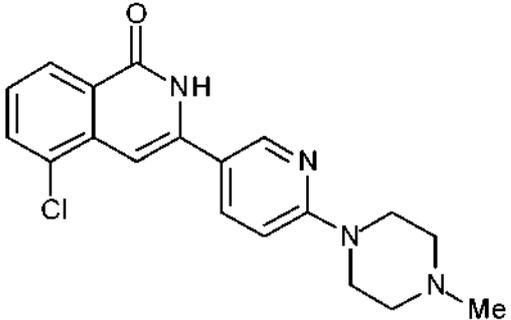
Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (μM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt (μM)
IQ-080		0,029	0,042
REF-2		0,048	1,003

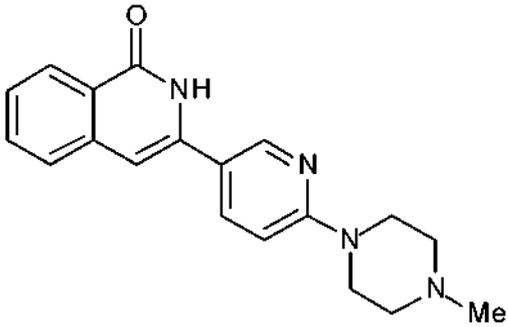
-R<sup>5</sup> Comparación n.º 3:

5 Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de aproximadamente 62).

Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Cl (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de aproximadamente 4).

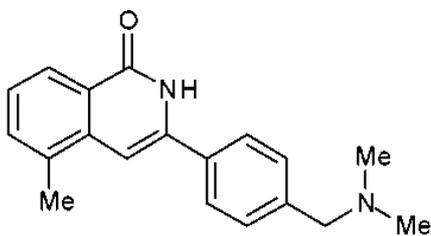
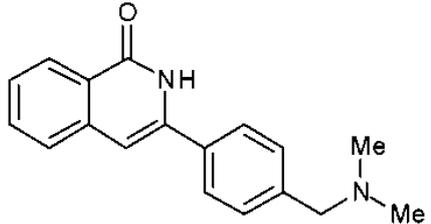
10

Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (μM)	Wnt Cl <sub>50</sub> (μM)
IQ-003		0,021	0,012
IQ-002		0,039	0,179

REF-3		0,024	0,742
-------	---	-------	-------

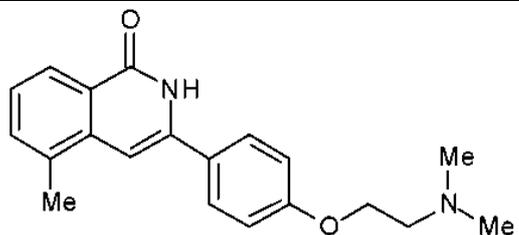
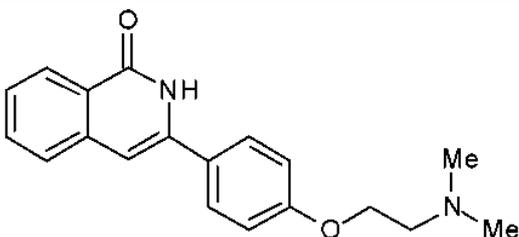
-R<sup>5</sup> Comparación n.º 4:

- 5 Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de al menos 9).

Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt (µM)
IQ-034		0,012	1,07
REF-4		0,018	>10

-R<sup>5</sup> Comparación n.º 5:

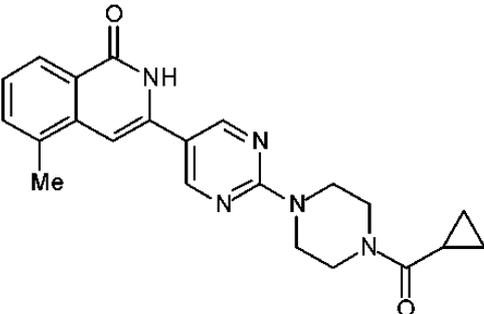
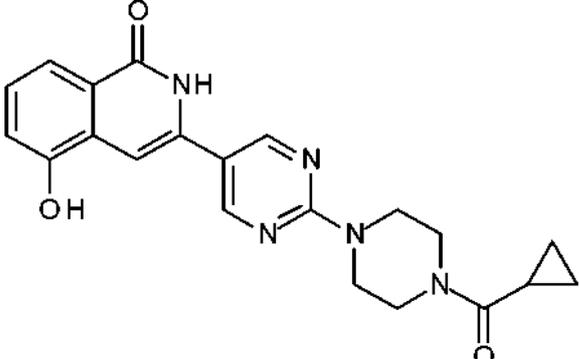
- 10 Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -H) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de al menos 60).

Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt (µM)
IQ-130		0,016	0,165
REF-5		0,017	>10

-R<sup>5</sup> Comparación n.º 6:

Como se demuestra mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -OH) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de al menos 14).

5

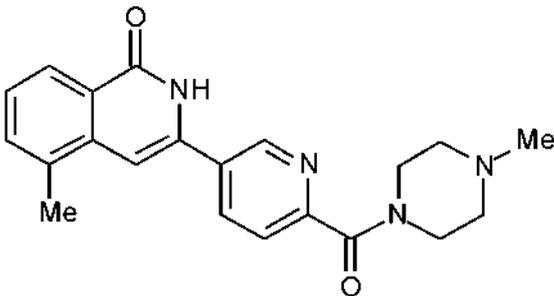
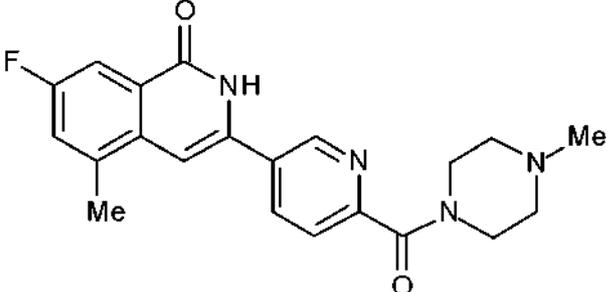
Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt(µM)
IQ-157		0,051	0,041
REF-6		0,024	0,611

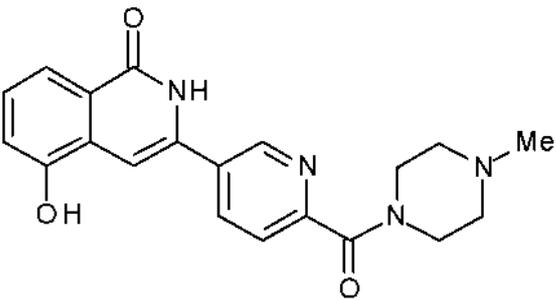
-R<sup>5</sup> Comparación n.º 7:

Como se ha demostrado mediante esta comparación, la presencia de R<sup>5</sup> como -Me (en comparación con -OH) disminuye el Cl<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de al menos 36).

10

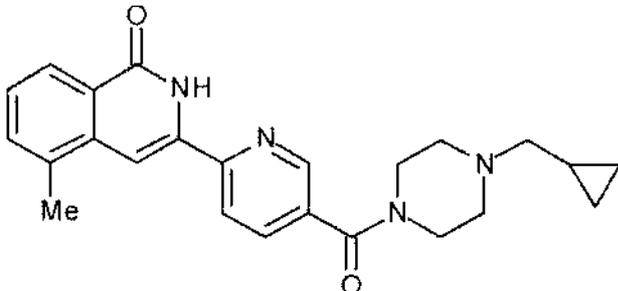
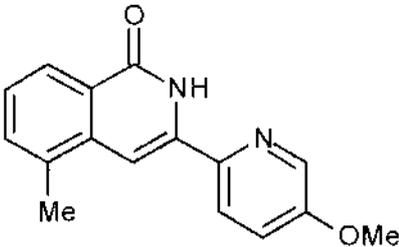
Como también se ha demostrado mediante esta comparación, el cambio adicional de R<sup>7</sup> como -F (en comparación con -H) disminuye adicionalmente el Cl<sub>50</sub> de Wnt (ahora mediante un factor de al menos 60).

Código	Estructura	Cl <sub>50</sub> de TNKS1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de Wnt (µM)
IQ-220		0,026	0,274
IQ-222		0,016	0,174

REF-7		0,042	>10
-------	---	-------	-----

-L<sup>3P</sup>-R<sup>3N</sup> Comparación n.º 1:

- 5 Como se ha demostrado mediante esta comparación, la presencia de -L<sup>3P</sup>-R<sup>3N</sup> como N-(ciclopropilmetil)-piperazino-carbonilo (en comparación con -OMe) disminuyó el CI<sub>50</sub> de Wnt (mediante un factor de al menos aproximadamente 3).

Código	Estructura	CI <sub>50</sub> de TNKS1 (µM)	CI <sub>50</sub> de Wnt (µM)
IQ-223		0,076	1,34
REF-8		0,039	4,32

- 10 Lo anterior ha descrito los principios, realizaciones preferidas y modos de operación de la presente invención. Sin embargo, la invención no debe interpretarse como limitada a las realizaciones particulares discutidas. En su lugar, las realizaciones descritas anteriormente deben considerarse como ilustrativas más que restrictivas. Debe apreciarse que pueden realizarse variaciones en esas realizaciones por los trabajadores expertos en la materia.

- 15 Se citan un número de publicaciones en el presente documento para describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica con el que se relaciona la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan a continuación.

- 20 Abbot et al., 2010, "Heterocyclic antiviral compounds", Publicación de Patente de Estados Unidos número US 2010/0226879 A1 publicada el 9 de septiembre de 2010.
- Adaimy et al., 2007 "Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onquio-dérmica dysphasia", Am. J. Hum. Genet., Vol. 81, pág. 821-828.
- Balemans et al., 2001, "Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST)", Hum. Mol. Genet., Vol. 10, pág. 537-543.
- 25 Balemans et al, 2002, "Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease", J. Med. Genet., Vol. 39, pág. 91-97.
- Bao et al., 2012, "Inhibition of tankyrases induces Axin stabilization and blocks Wnt signalling in breast cancer cells", PLoS One, Vol. 7, n.º 11, e48670.
- Bergmann et al, 2006, "Mutations in the gene encoding the Wnt-signaling component R-spondin 4 (RSPO4) cause autosomal recessive anoniqia", Am. J. Hum. Genet., Vol. 79, pág. 1105-1109.
- 30 Beugelmans et al., 1992, "A common and general access to berberine and benzo[c]phenanthridine alkaloids", Tetrahedron, Vol. 48, n.º 38, pág. 8285-8294.

- Blaydon et al., 2006, "The gene encoding R-spondin 4 (RSPO4), a secreted protein implicated in Wnt signaling, is mutated in inherited anoniquia", *Nat. Genet.*, Vol. 38, pág. 1245-1247.
- Bregman et al., 2013, "Discovery of a class of novel tankyrase inhibitors that bind to both the nicotinamida pocket and the induced pocket", *J. Med. Chem.*, DOI: 10.1021/jm301607v, publicada 14 January 2013.
- 5 Caricasole et al., 2003, "The Wnt pathway, cell-cycle activation and beta-amiloid: novel therapeutic strategies in Alzheimer's disease?", *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol. 24, pág. 233-238.
- Casás-Selves et al., 2012, "Tankyrase and the canonical Wnt pathway protect lung cancer cells from EGFR inhibition", *Cancer Research*, Vol. 72, n.º 16, pág. 4154-4164.
- 10 Chang et al., 2005, "Tankyrase-1 polymerization of poli(ADP-ribose) is required for spindle structure and function", *Nat. Cell Biol.*, Vol. 7, n.º 11, pág. 1133-1139.
- Chen et al., 2013, "4-Piperidinil compounds for use as tankyrase inhibitors", *Publicación de Patente Internacional número WO 2013/008217 A1* publicada el 17 de enero de 2013.
- Cheon et al., 1997, "Synthesis and structure-activity relationship studies of 2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinoline analogs as antitumour agents", *Arch. Pharm. Res.*, Vol., 20, n.º 2, pág. 138-143.
- 15 Cheon et al., 2001, "Structure-activity relationship studies of isoquinolineone type anticancer agent", *Arch. Pharm. Res.*, Vol. 24, n.º 4, pág. 276-280.
- Cheung et al., 2009, "Methods and compositions for measuring WNT activation and for treating WNT-related cancers", *Publicación de Patente Internacional número WO 2009/059994 A2* publicada el 14 de mayo de 2009.
- 20 Cheung et al., 2013, "4-Oxo-3,5,7,8-tetrahydro-4H-pyrano[4,3-d]pyrimidinyl compounds for use as tankyrase inhibitors", *Publicación de Patente Internacional número WO 2013/010092 A1* publicada el 17 de enero de 2013.
- Cheung et al., 2013, "Novel 2-piperidin-1-yl-acetamide compounds for use as tankyrase inhibitors", *Publicación de Patente Internacional número WO 2013/012723 A1* publicada 23 January 2013.
- Cho et al., 1998, "Synthesis and comparative molecular field analysis (CoMFA) of antitumor 3-arylisquinoline derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 6, n.º 12, pág. 2449-2458.
- 25 Cho et al., 1998, "Synthesis and biological evaluation of 3-arylisquinolines as antitumor agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 8, n.º 1, pág. 41-46.
- Cho et al., 2002, "Molecular modeling of 3-arylisquinoline antitumor agents active against A-549. A comparative molecular field analysis study", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 10, n.º 9, pág. 2953-2961.
- Christodoulides et al., "WNT10B mutations in human obesity", *Diabetologia*, Vol. 49, pág. 678-684.
- 30 Couture et al., 1992, "Intramolecular Peterson olefination of orto-trimethylsilylmethyl-N-acyl-N-alkylbenzamides. A new route to 2-alkyl-1(2H)isoquinolones", *J. Organometallic Chem.*, Vol. 440, n.º 1-2, pág. 7-13.
- Couture et al., 2000, "A convenient synthesis of 3-aryl-2-methyl-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolones and -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines", *Synthetic Comm.*, Vol. 30, n.º 15, pág. 2775-2784.
- 35 Daniels, 2004, "Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2", *Science*, Vol. 306, n.º 5697, pág. 876-879.
- Deng et al., 2002, "Telomeric proteins regulate episomal maintenance of Epstein-Barr virus origin of plasmid replication", *Mol. Cell*, Vol. 9, pág. 493-503.
- Distler et al., 2012, "Inactivation of tankyrases reduces experimental fibrosis by inhibiting canonical Wnt signalling", *Ann. Rheum. Dis.*, 12 de noviembre de 2012, publicación electrónica antes de la impresión.
- 40 Fancy et al., 2011, "Axin2 as regulatory and therapeutic target in newborn lesion cerebral and remyelination", *Nat. Neurosci.*, Vol. 14, pág. 1009-1016.
- Fujio et al., 2009, "Isoquinoline compound and pharmaceutical use thereof", *Publicación de Patente de Estados Unidos número US 2009/0076276*.
- 45 Gong et al., 2001, "LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development", *Cell*, Vol. 107, pág. 513-523.
- Grzeschik et al., 2007, "Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia", *Nat. Genet.*, Vol. 39, pág. 833-835.
- Guimond et al., 2010, "Rhodium(III)-catalyzed isoquinolone synthesis: The N-O bond as a handle for C-N bond formation and catalyst turnover", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 132, pág. 6908-6909.
- 50 Hansen et al., 2008, "Compounds for the Prevention and El tratamiento of Cardiovascular Diseases", *Publicación de Patente Internacional número WO 2008/092231 A1* publicada el 7 de agosto de 2008.
- Hansen et al., 2010, "Novel anti-inflammatory agents", *Publicación de Patente Internacional número WO 2010/106436 A2* publicada el 23 de septiembre de 2010.
- Hansen et al., 2010, "Novel anti-inflammatory agents", *Publicación de Patente Internacional número WO 2010/123975 A1* publicada el 28 de octubre de 2010.
- 55 Harley, 2008, "Telomerase and cancer therapeutics", *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 8, n.º 3, pág. 167-169.
- Hattori et al., 2005, "1-(2H)-isoquinolone derivatives and use thereof as anticancer agents", *Publicación de Patente Internacional número WO 2005/075432 A1* publicada el 18 de agosto de 2005.
- Hattori et al., 2006, "1-(2H)-Isoquinolone derivative", *Publicación de Patente Europea número EP 1 724 262 A1*, publicada el 22 de noviembre de 2006.
- 60 Hsiao et al., 2008, "Tankyrase function at telomeres, spindle poles, and beyond", *Biochimie*, Vol. 90, n.º 1, pág. 83-92.
- Hsiao et al., 2009, "Sister telomeres rendered dysfunctional by persistent cohesion are fused by NHEJ", *J. Cell. Biol.*, Vol. 184, n.º 4, pág. 515-526.
- 65 Huang et al., 2009, "Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling", *Nature*, Vol. 461, n.º 7264, pág. 614-620.

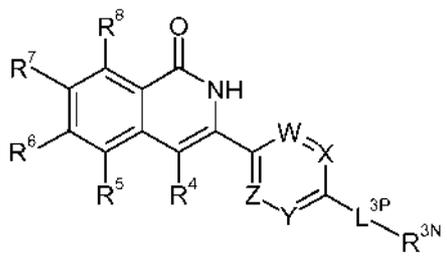
- Hughes et al., 2007, "Novel Intramolecular Reactivity of Oximes: Synthesis of Ciclic and Spiro-fused Imines", *Organic Letters*, Vol. 9, pág.981-983.
- James et al., 2012, "WIKI4, a novel inhibitor of tankyrase and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling", *PLoS One*, Vol. 7, n.º 12, e50457.
- 5 Johansson et al., 2007, "Pharmaceutical compositions for the prevention and treatment of complex diseases and their delivery by insertable medical devices", *Publicación de Patente Internacional número WO 2007/016525 A2* publicada el 8 de febrero de 2007.
- Johnson et al., 2004, " Isoquinolinone derivatives and their use as therapeutic agents", *Publicación de Patente Internacional número WO 2004/058717 A1* publicada el 15 de julio de 2004.
- 10 Kaelin, 2009, "Synthetic lethality: a framework for the development of wiser cancer therapeutics", *Genome Med.*, Vol. 1, n.º 10, p. 99.
- Khadka et al., 2012, "Syntheses of 12-oxobenzo[c]phenanthridines and 4-substituted 3-arylisoquinolones via Vilsmeier-Haack reaction", *Tetrahedron*, Vol. 68, n.º 1, p. 250-261.
- Kim et al., 2002, "Hypothetical drug binding receptor site analysis using CoMFA method for 3-arylisoquinolines active against SK-OV-3 tumor cell line", *Yakhak Hoechi*, Vol. 46, n.º 4, pág. 219-225
- 15 Kozlovsky et al., 2002, "GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia", *Eur. Neuropsychopharmacol.*, Vol. 12, pág. 13-25.
- Krämer et al., 1969, "Reaktionen mit Halogenwasserstoffaddukten der Nitrile. I. Eine neue Isochinolinsynthese", *Chemische Berichte.*, Vol. 102, pág. 3656-3665.
- 20 Krishnakumar et al., 2010, "The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets", *Mol. Cell.*, Vol. 39, n.º 1, pág. 8-24.
- Lammi et al., 2004, "Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 74, pág. 1043-1050.
- Le et al., 2004, "A versatile total synthesis of benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids using lithiated toluamida-benzonitrilo cicloaddition", *J. Org. Chem.*, Vol. 69, pág. 2768-2772.
- 25 Li et al., 2010, "Platinum(II)-catalyzed intramolecular cyclization of alkynylbenzonitriles: synthesis of 1-alcoxyisoquinolines and isoquinolones", *Tetrahedron Letters*, Vol. 51, pág. 6422-6425.
- Li et al., 2011, "Herpes Simplex Virus Requires PARP Activity for Efficient Replication and Induces ERK-dependent Phosphorylation and ICPO-dependent Nuclear Localization of Tankyrase 1", *J. Virol.*, Vol. 86, pág. 492-503.
- 30 Lord et al., 2008, "Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors", *Curr. Opin. Pharmacol.*, Vol. 8, n.º 4, pág. 363-369.
- Loughlin et al., 2004, "Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 101, pág. 9757-9762.
- 35 Marsili et al., 1968, "Conversion of indones to quinoline and isoquinoline derivatives. III. Schmidt reaction with 2,3-diphenylindone and similar compounds", *Tetrahedron*, Vol. 24, n.º 14, pág. 4981-4991.
- McCabe et al., 2009a, "Materials and métodos for exploiting synthetic lethality in BRCA-associated cancers", *Publicación de Patente Internacional número WO 2009/027650 A1* publicada el 5 de marzo de 2009.
- McCabe, 2009b, "Targeting Tankyrase 1 as a therapeutic strategy for BRCA-associated cancer", *Oncogene*, Vol. 28, n.º 11, pág. 1465-1470.
- 40 McPhee et al., 2004, "Macrocyclic isoquinoline peptide inhibitors of hepatitis C virus", *Publicación de Patente Internacional número WO 2004/094452 A2* publicada el 4 de noviembre de 2004.
- Merchant et al., 1984, "Synthesis of Heterocyclic Compounds involving Reactions of Indan-1-ones", *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, Vol. 23, pág. 863-865.
- Miyaoka et al., 1999, "Increased expression of Wnt-1 in schizophrenic brains", *Schizophr. Res.*, Vol. 38, pág. 1-6.
- 45 Molander et al., 2003, "Lanthanide assisted cross-coupling of aryl bromides with triethylaluminum", *Tetrahedron Letters*, Vol. 44, pág. 8593-8595.
- Moon et al., 2004, "WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies", *Nat. Rev. Genet.*, Vol. 5, pág. 691-701.
- 50 Mudher et al., 2002, "Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?", *Trends Neurosci.*, Vol. 25, pág. 22-26.
- Musso et al., 2003, "Indanilidenes. 1. Design and synthesis of (E)-2-(4,6-difluoro-1-indanylidene)acetamide, a potent, centrally acting muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic activity", Vol. 46, pág. 399-408.
- Naoto et al., 2009, "Imidazole derivative", *Publicación de Patente Europea número EP 2090570 A1*.
- Nettekoven et al., 2006, "Piperazinyl pyridine derivatives as anti-obesity agents", *Publicación de Patente Internacional número WO 2006/063718 A1* publicada el 22 de junio de 2006.
- 55 Oda et al., 2002, "2-Pyridone ring formation through the photo-reaction of arenecarbothioamides with unsaturated carboxylic acids", *Heterocycles*, Vol. 56, pág. 69-72.
- Olbrich et al., 1985, "CNDO/S-CI calculations of some carbonil-containing organic luminophores with a stilbene subchromophore", *Z. Naturforsch.*, Vol. 40a, pág. 859-863.
- 60 Papeo et al., 2010, "Isoquinolin-1(2H)-one derivatives as PARP-1 inhibitors", *Publicación de Patente Internacional número WO 2010/133647 A1* publicada el 25 de noviembre de 2010.
- Parma et al., 2006, "R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy", *Nat. Genet.*, Vol. 38, pág. 1304-1309.
- Pinto et al., 2003, "Lactam-containing compounds and derivatives thereof as factor XA inhibitors", *Publicación de Patente Internacional número WO 03/026652 A1* publicada el 3 de abril de 2003.
- 65 Ratcliffe et al., 2011, "Condensed azine-derivatives for the treatment of diseases related to the acetylcholine

- receptor", Publicación de Patente Internacional número WO 2011/045258 A1 publicada el 21 de abril de 2011.
- Ren et al., 2011, "Chemical compounds, compositions and métodos for kinase modulation", Publicación de Patente Internacional número WO 2011/146882 A1 publicada 24 November 2011.
- Riffell et al., 2012, "Tankyrase-targeted therapeutics: expanding opportunities in the PARP family", *Nat. Rev. Drug Discovery*, Vol. 11, n.º 12, pág. 923-936.
- 5 Robitaille et al., 2002, "Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopatía", *Nat. Genet.*, Vol. 32, pág. 326-330.
- Roy et al., 2009, "Solution-phase synthesis of a diverse isocoumarin library", *J. Combinatorial Chemistry*, Vol. 11, n.º 6, pág. 1128-1135.
- 10 Sarkhel et al., 1978, "Synthesis fo some 3-aril-5-metoxi-7-methylisocoumarins", *Indian J. Chem.*, Vol. 16B, n.º 11, pág. 1034-1036.
- Shkreli et al., 2011, "Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling", *Nat. Med.*, presentada para su publicación.
- Shuler et al., 2012, "Preparation and X-Ray Crystal Structure of  
 15 3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-(phenylamino)isoquinolin-1(2H)-one,  
 3-(4-Methoxyphenyl)-2-(phenylamino)isoquinolin-1(2H)-one, and 2-Methyl-N'-(4-methylbenzoil)-N'-phenylbenzohidrazida from Polyliated 2-methylbenzoic Acid Fenilhidrazida and Methyl 4-dimethylaminobenzoate, Methyl 4-metoxibenzoate, or Methyl 4-metilbenzoate", *J. Chem. Crystallography*, Vol. 42, n.º 9, pág. 952-959.
- 20 Sin et al., 2008, "Hepatitis C Virus Inhibitors", Publicación de Patente Internacional número WO 2008/060927 A2 publicada el 22 de mayo de 2008.
- Snieckus et al., 1989, "Directed orto metalation of *N,N*-dietilbenzamides. Silicon protection of orto sites and the o-methyl group", *J. Org. Chem.*, Vol. 54, pág. 4372-4385.
- Sunderland et al., 2010, "Synthesis of 4-alkyl, 4-aryl and 4-arylamino-5-aminoisoquinolin-1-ones and identification  
 25 of a new PARP-2 selected inhibitor", *Organic & Biomolecular Chemistry*, DOI: 10,1039/c0ob00665c.
- Suto et al., 1993, "Substituted dihydroisoquinolinones and related compounds as potentiators of the lethal effects of radiation and certain chemotherapeutics agents; selected compounds, analoges and process", Patente de Estados Unidos n.º 5,177,075 otorgada el 5 de enero de 1993.
- 30 Treus et al., 2010, "(Z)-Ethyl 2-phenyl-1-(2-vinylphenyl)vinylcarbamates. Part 1: Synthesis and preliminary studies on their divergent transformation in benzo[c]phenanthridines and 2-phenyl-1,4-naftoquinones", *Tetrahedron*, Vol. 66, n.º 52, pág. 9986-9995.
- Tropsha et al., 2011, "Development of kNN QSAR models for 3-arylisquinoline antitumor agents", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, Vol. 32, n.º 7, pág. 2397-2404.
- 35 Turner et al., 2004, "Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers", *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 4, n.º 10, pág. 814-819.
- Ueno et al., 1999, "Fused pyridine derivatives", Publicación de Patente Internacional número WO 99/18077 A1 publicada el 15 de abril de 1999.
- Varallo et al., 2003, "Beta-catenin expression in Dupuytren's disease: potential role for cell-matrix interactions in modulating beta-catenin levels in vivo and in vitro", *Oncogene*, Vol. 22, pág. 3680-3684.
- 40 Waaler et al., 2012, "A novel tankyrase inhibitor decreases canonical Wnt signaling in colon carcinoma cells and reduces tumor growth in conditional APC mutant mice", *Cancer Research*, Vol. 72, n.º 11, pág. 2822-2832.
- Wang et al., 2003, "Hepatitis C virus inhibitors", Publicación de Patente Internacional número WO 03/099274 A1 publicada el 4 de diciembre de 2003.
- Wang et al., 2011, "Cardiac induction of embryonic stem cells by a small molecule inhibitor of Wnt/beta-catenin signaling", *ACS Chem. Biol.*, Vol. 6, pág. 192-197.
- 45 Wong et al., 2006, "Flavenoids and isoflavenoids for the prevention and treatment of cardiovascular diseases", Publicación de Patente Internacional número WO 2006/045096 A2 publicada el 27 de abril de 2006.
- Wong et al., 2008, "Compounds for the prevention and treatment of cardiovascular diseases", Publicación de Patente de Estados Unidos número US 2008/0188467 A1 publicada el 7 de agosto de 2008.
- 50 Woods et al., 2006, "Mutations in WNT7A cause a range of limb malformations, including Fuhrmann syndrome and Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia syndrome", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 79, pág. 402-408.
- Xu et al., 2004, "Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair", *Cell*, Vol. 116, pág. 883-895.
- Yeh et al., 2007, "Insulin-stimulated exocytosis of GLUT4 is enhanced by IRAP and its partner tankyrase", *Biochem. J.*, Vol. 402, pág. 279-290.
- 55

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



en la que:

- 10 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo"); o  
 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirid-3-ilo"); o  
 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es N ("pirimidin-2-ilo"); o  
 W es CR<sup>W</sup>, X es N, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirimidin-5-ilo"); o  
 15 W es N, X es CR<sup>X</sup>, Y es N y Z es CR<sup>Z</sup> ("pirazin-2-ilo"); o  
 W es N, X es N, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("piridazin-3-ilo");

en la que:

- 20 -R<sup>W</sup> es independientemente -H o -R<sup>WW</sup>;  
 -R<sup>X</sup> es independientemente -H o -R<sup>XX</sup>;  
 -R<sup>Y</sup> es independientemente -H o -R<sup>YY</sup>; y  
 -R<sup>Z</sup> es independientemente -H o -R<sup>ZZ</sup>;

25 en la que:

- R<sup>WW</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;  
 -R<sup>XX</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;  
 -R<sup>YY</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; y  
 30 -R<sup>ZZ</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>, -OH, -OR<sup>1</sup>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>;

en la que:

- 35 cada -X<sup>1</sup> es independientemente -F, -Cl, -Br o -I; y  
 cada -R<sup>1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en la que:

- 40 -L<sup>3P</sup> es independientemente un enlace covalente sencillo o -L<sup>3PL</sup>;

en la que:

- 45 -L<sup>3PL</sup> es independientemente -L<sup>3PR1</sup>, -C(=O)-, -L<sup>3PR2</sup>-C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-,  
 -L<sup>3PR3</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- o -O-L<sup>3PR4</sup>;

en la que:

- 50 cada -L<sup>3PR1</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR2</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR3</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 cada -L<sup>3PR4</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en la que:

- 55 -R<sup>3N</sup> es independientemente -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

en la que:

cada  $-R^A$  es independientemente:

5  $-R^{A1}-R^{A2}-R^{A3}-R^{A4}, -R^{A5}, -L^A-R^{A2}, -L^A-R^{A3}, -LA-R^{A4}$  o  $-L^A-R^{A5}$ ;

cada  $-R^{A1}$  es alquilo  $C_{1-6}$  saturado, lineal o ramificado,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ ;

10 cada  $-R^{A2}$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ;

cada  $-R^{A3}$  es heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,

y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ ;

15 cada  $-R^{A4}$  es independientemente fenilo o naftilo,  
y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ;

cada  $-R^{A5}$  es heteroarilo  $C_{5-10}$ ,

y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S3C}$ ,

y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{SN}$ ;

20 cada  $-L^A$  es alquileo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado;

y en la que:

cada  $-R^{S1}$  es independientemente:

25  $-F, -Cl, -Br, -I,$

$-OH, -OR^{TT},$

$-OCF_3,$

$-NH_2, -NHR^{TT}, -NR^{TT}_2, -R^{TM},$

$-C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT}$

30  $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}_2, -C(=O)R^{TM},$

$-NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TN}C(=O)R^{TT}$

$-NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR^{TT}, -NHC(=O)NR^{TT}_2, -NHC(=O)R^{TM},$

$-NR^{TN}C(=O)NH_2, -NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2, -NR^{TN}C(=O)R^{TM},$

$-NHC(=O)OR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)OR^{TT},$

35  $-OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR^{TT}, -OC(=O)NR^{TT}_2, -OC(=O)R^{TM},$

$-C(=O)R^{TT},$

$-S(=O)_2NH_2, -S(=O)_2NHR^{TT}, -S(=O)_2NR^{TT}_2, -S(=O)_2R^{TM},$

$-NHS(=O)_2R^{TT}, -NR^{TN}S(=O)_2R^{TT},$

$-S(=O)_2R^{TT},$

40  $-CN, -NO_2, -SR^{TT}$  o  $=O$ ;

cada  $-R^{S2C}$  es independientemente:

45  $-R^{TT},$

$-F, -Cl, -Br, -I,$

$-OH, -OR^{TT},$

$-L^T-OH, -L^T-OR^{TT},$

$-CF_3, -OCF_3,$

$-NH_2, -NHR^{TT}, -NR^{TT}_2, -R^{TM}$

50  $-L^T-NH_2, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}_2, -L^T-R^{TM},$

$-C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT}$

$-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}_2, -C(=O)R^{TM},$

$-NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TN}C(=O)R^{TT}$

$-NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR^{TT}, -NHC(=O)NR^{TT}_2, -NHC(=O)R^{TM},$

55  $-NR^{TN}C(=O)NH_2, -NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2, -NR^{TN}C(=O)R^{TM},$

$-NHC(=O)OR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)OR^{TT},$

$-OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR^{TT}, -OC(=O)NR^{TT}_2, -OC(=O)R^{TM},$

$-C(=O)R^{TT},$

$-S(=O)_2NH_2, -S(=O)_2NHR^{TT}, -S(=O)_2NR^{TT}_2, -S(=O)_2R^{TM},$

60  $-NHS(=O)_2R^{TT}, -NR^{TN}S(=O)_2R^{TT},$

$-S(=O)_2R^{TT},$

$-CN, -NO_2, -SR^{TT}$  o  $=O$ ;

cada  $-R^{S3C}$  es independientemente:

65

- R<sup>TT</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>OR<sup>TT</sup>,
- 5 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -R<sup>TM</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>TT</sup>, -OC(=O)R<sup>TT</sup>,
- 10 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TN</sup>C(=O)R<sup>TT</sup>,
- NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NHC(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>TM</sup>,
- NR<sup>TN</sup>C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>TN</sup>C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TN</sup>C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>TN</sup>C(=O)R<sup>TM</sup>,
- NHC(=O)OR<sup>TT</sup>, -NR<sup>TN</sup>C(=O)OR<sup>TT</sup>,
- 15 - OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>TT</sup>, -OC(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -OC(=O)R<sup>TM</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>TT</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TM</sup>,
- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>, -NR<sup>TN</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>,
- 20 - CN, -NO<sub>2</sub> o -SR<sup>TT</sup>;

y adicionalmente, dos grupos -R<sup>S3C</sup> adyacentes, si están presente, pueden formar juntos: -O-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-;

cada -R<sup>SN</sup> es independientemente:

- 25 - R<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-OH, -L<sup>T</sup>-OR<sup>TT</sup>,
- L<sup>T</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-NHR<sup>TT</sup>, -L<sup>T</sup>-NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -L<sup>T</sup>-R<sup>TM</sup>,
- C(=O)R<sup>TT</sup>,
- C(=O)OR<sup>TT</sup>,
- 30 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>TT</sup>, -C(=O)NR<sup>TT</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>TM</sup> o
- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TT</sup>;

en la que:

- 35 cada -L<sup>T</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
- cada -R<sup>TT</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>TTT</sup>, en donde -R<sup>TTT</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado,
- 40 cada -R<sup>TN</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
- cada -R<sup>TM</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

- 45 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre: -R<sup>TMM</sup>, -C(=O)R<sup>TMM</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TMM</sup>, -F, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>TMM</sup>, -NR<sup>TMM</sup><sub>2</sub>, -OH y -OR<sup>TMM</sup>; y
- opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre: -R<sup>TMM</sup>, -C(=O)R<sup>TMM</sup>, -C(=O)OR<sup>TMM</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>TMM</sup>;

- 50 en donde cada -R<sup>TMM</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado, fenilo o bencilo;

y en la que:

- 55 - R<sup>B</sup> es independientemente -R<sup>B1</sup>, -R<sup>B2</sup> o -L<sup>B</sup>-R<sup>B2</sup>;
- R<sup>B1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>BB</sup>, en donde
- R<sup>BB</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
- R<sup>B2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado; y
- L<sup>B</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;

y en la que:

- 60 - NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup> es independientemente -NR<sup>C1</sup>R<sup>D1</sup>, -NR<sup>C2</sup>R<sup>D2</sup>, -NR<sup>C3</sup>R<sup>D3</sup>, -NR<sup>C4</sup>R<sup>D4</sup> o -NR<sup>C5</sup>R<sup>D5</sup>;

en la que:

- 65 - NR<sup>C1</sup>R<sup>D1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos

átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático, monocíclico está:

5

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

10

-NR<sup>C2R<sup>D2</sup></sup> es un grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;

15

y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático, bicíclico, condensado está:

20

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, and  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

25

-NR<sup>C3R<sup>D3</sup></sup> es un grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático, unido por puentes está:

30

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

35

-NR<sup>C4R<sup>D4</sup></sup> es un grupo heterociclilo no aromático, espiro que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y ambos son N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es independientemente N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>;

40

y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático, espiro está:

45

opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos -R<sup>NC</sup>, y  
opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo -R<sup>NN</sup>;

en la que:

cada -R<sup>NC</sup> es independientemente:

50

- R<sup>QQ</sup>,  
- F, -Cl, -Br, -I,  
- OH, -OR<sup>QQ</sup>,  
- L<sup>Q</sup>-OH, -L<sup>Q</sup>-OR<sup>QQ</sup>,

55

- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -R<sup>QM</sup>,  
- L<sup>Q</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-NHR<sup>QQ</sup>, -L<sup>Q</sup>-NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -L<sup>Q</sup>-R<sup>QM</sup>,

60

- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>QQ</sup>, -OC(=O)R<sup>QQ</sup>,  
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -C(=O)NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NHC(=O)R<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QN</sup>C(=O)R<sup>QQ</sup>,  
- NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -NHC(=O)NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NR<sup>QN</sup>C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>QN</sup>C(=O)NHR<sup>QQ</sup>,  
- NR<sup>QN</sup>C(=O)NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>QN</sup>C(=O)R<sup>QM</sup>,  
- NHC(=O)OR<sup>QQ</sup>, -NR<sup>QN</sup>C(=O)OR<sup>QQ</sup>,

65

- OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>QQ</sup>, -OC(=O)NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -OC(=O)R<sup>QM</sup>,  
- C(=O)R<sup>QQ</sup>,  
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>QQ</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>QQ</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>QM</sup>,

- $\text{NHS(=O)}_2\text{R}^{\text{QQ}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{QN}}\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SR}^{\text{QQ}}$  o  $=\text{O}$ ;

5 cada  $-\text{R}^{\text{NN}}$  es independientemente:

- $\text{R}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{L}^{\text{Q}}-\text{OH}$ ,  $-\text{L}^{\text{Q}}-\text{OR}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{L}^{\text{Q}}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{L}^{\text{Q}}-\text{NHR}^{\text{QQ}}$ ,  $-\text{L}^{\text{Q}}-\text{NR}^{\text{QQ}2}$ ,  $-\text{L}^{\text{Q}}-\text{R}^{\text{QM}}$ ,
- $\text{C(=O)R}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{C(=O)OR}^{\text{QQ}}$ ,
- $\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHR}^{\text{QQ}}$ ,  $-\text{C(=O)NR}^{\text{QQ}2}$ ,  $-\text{C(=O)R}^{\text{QQ}}$ , o
- $\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{QQ}}$ ;

15 en la que:

- cada  $-\text{L}^{\text{Q}}$  es alquileno  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado;
- cada  $-\text{R}^{\text{QQ}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con  $-\text{OH}$  o  $-\text{OR}^{\text{QQ}}$ , y dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con  $-\text{R}^{\text{QQQ}}$ , en donde cada  $-\text{R}^{\text{QQQ}}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado;
- cada  $-\text{R}^{\text{QN}}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado;
- cada  $-\text{R}^{\text{QM}}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

- opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre:  $-\text{R}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{C(=O)R}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{QMM}2}$ ,  $-\text{OH}$  y  $-\text{OR}^{\text{QMM}}$ ; y
- opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre:  $-\text{R}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{C(=O)R}^{\text{QMM}}$ ,  $-\text{C(=O)OR}^{\text{QMM}}$  y  $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{QMM}}$ ;

30 en donde cada  $-\text{R}^{\text{QMM}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado, cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -metilo saturado, fenilo o bencilo;

y en la que:

- $\text{NR}^{\text{C5RD5}}$  es independientemente: 1 H-pirrol-1-ilo; 2H-isoindol-2-ilo; 1 H-indol-1-ilo; 1H-pirazol-1-ilo; 1H-benzoimidazol-1-ilo; 1H-imidazol-1-ilo; 2H-indazol-2-ilo; 1H-indazol-1-ilo; 4H-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo; 1H-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1H-benzotriazol-1-ilo; o 1H-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-\text{R}^{\text{H}}$ ;

40 en la que cada  $-\text{R}^{\text{H}}$  es independientemente:

- $\text{R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- $\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{L}^{\text{H}}-\text{OH}$ ,  $-\text{L}^{\text{H}}-\text{OR}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
- $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{L}^{\text{H}}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{L}^{\text{H}}-\text{NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{L}^{\text{H}}-\text{NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{L}^{\text{H}}-\text{R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{C(=O)OH}$ ,  $-\text{C(=O)OR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{OC(=O)R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{C(=O)NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{C(=O)R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{NHC(=O)R}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{NHC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{NHC(=O)NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NHC(=O)NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{NHC(=O)R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{NHC(=O)OR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{C(=O)OR}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{OC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{OC(=O)NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{OC(=O)NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{OC(=O)R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{C(=O)R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NHR}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{\text{HH}2}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{HM}}$ ,
- $\text{NHS(=O)}_2\text{R}^{\text{HH}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{HN}}\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{S(=O)}_2\text{R}^{\text{HH}}$ ,
- $\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  o  $-\text{SR}^{\text{HH}}$ ;

en la que:

- 65 cada  $-\text{L}^{\text{H}}$  es alquileno  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado;
- cada  $-\text{R}^{\text{HH}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado, cicloalquil

- 5 C<sub>3-6</sub>cicloalquil-metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR<sup>HHH</sup>, en donde -R<sup>HHH</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado; cada -R<sup>HN</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado; cada -R<sup>HMM</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o di-azepano, y está:
- opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos seleccionados entre: -R<sup>HMM</sup>, -C(=O)R<sup>HMM</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HMM</sup>, -F, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>HMM</sup>, -NR<sup>HMM</sup><sub>2</sub>, -OH y -OR<sup>HMM</sup>; y
- 10 opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo seleccionado entre: -R<sup>HMM</sup>, -C(=O)R<sup>HMM</sup>, -C(=O)OR<sup>HMM</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>HMM</sup>; en donde cada -R<sup>HMM</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-metilo saturado, fenilo o bencilo;
- 15 y en la que:
- R<sup>5</sup> es independientemente -R<sup>5A</sup>, -R<sup>5B</sup>, -R<sup>5C</sup>, -R<sup>5D</sup> o -R<sup>5E</sup>;  
 - R<sup>5A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;  
 - R<sup>5B</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;  
 - R<sup>5C</sup> es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;  
 - R<sup>5D</sup> es -CF<sub>3</sub>; y  
 - R<sup>5E</sup> es independientemente -C=CH o alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R<sup>EE</sup>; en donde cada -R<sup>EE</sup> se selecciona independientemente entre -OH, -OR<sup>EEE</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>EEE</sup> y -NR<sup>EEE</sup><sub>2</sub>; en donde cada -R<sup>EEE</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, lineal o ramificado;
- 20 y en la que:
- R<sup>4</sup> es -H;  
 - R<sup>6</sup> es independientemente -H o -F; y  
 - R<sup>7</sup> es independientemente -H o -F; y  
 - R<sup>8</sup> es independientemente -H o -F.
- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- 35 W es CR<sup>W</sup>, X es CR<sup>X</sup>, Y es CR<sup>Y</sup> y Z es CR<sup>Z</sup> ("fenilo").
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que:
- 40 - R<sup>W</sup>, si está presente, es -H;  
 - R<sup>X</sup>, si está presente, es -H;  
 - R<sup>Y</sup>, si está presente, es -H; y  
 - R<sup>Z</sup>, si está presente, es -H.
- 45 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -L<sup>3P</sup>- es un enlace covalente sencillo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -L<sup>3P</sup>- es -L<sup>3PL</sup>-.
- 50 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -L<sup>3PL</sup>-, si está presente, es -L<sup>3PR1</sup>-.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -L<sup>3PL</sup>-, si está presente, es -C(=O)-.
- 55 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -L<sup>3PL</sup>-, si está presente, es -L<sup>3PR2</sup>-C(=O)-.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:
- 60 cada -L<sup>3PR1</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>-, -CH(Me)- o -C(Me)<sub>2</sub>-; y  
 cada -L<sup>3PR2</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>-, -CH(Me)- o -C(Me)<sub>2</sub>-.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que -R<sup>3N</sup> es -NR<sup>ARB</sup>.
- 65 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que -R<sup>3N</sup> es -NR<sup>CRD</sup>.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que cada  $-R^A$ , si está presente, es independientemente:  $-R^{A1}$ ,  $-R^{A3}$  o  $-L^A-R^{A3}$ .

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que:

5 cada  $-R^{A1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^{S1}$ ; y  
 cada  $-R^{A3}$ , si está presente, es piperidinilo,

10 y está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{S2C}$ ,  
 y está opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario con un grupo  $-R^{SN}$ .

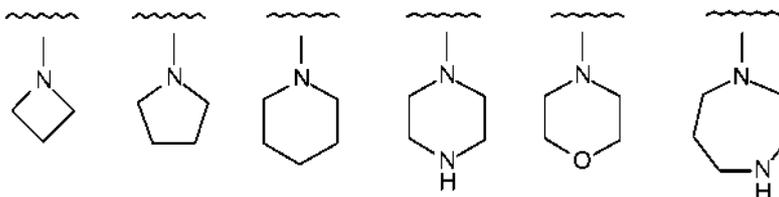
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que cada  $-R^{SN}$ , si está presente, es independientemente:

15  $-R^{TT}$ ,  
 $-C(=O)R^{TT}$   
 $-C(=O)OR^{TT}$ .

20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que cada  $-R^{TT}$ , si está presente, es  $-Me$ .

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que  $-NR^{CD}$ , si está presente, es  $-NR^{C1}R^{D1}$ , en donde,  $-NR^{C1}R^{D1}$  se selecciona independientemente entre los siguientes grupos, y está:

25 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más grupos  $-R^{NC}$ , y  
 opcionalmente sustituido en el nitrógeno secundario, si está presente, con un grupo  $-R^{NN}$ :



17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que:

30 cada  $-R^{NC}$ , si está presente, es independientemente:

35  $-R^{QQ}$ ,  
 $-OH$ ,  $-OR^{QQ}$   
 $-NH_2$ ,  $-NHR^{QQ}$ ,  $-NR^{QQ}_2$ ,  $-R^{QM}$  o  $=O$ ;

40 cada  $-R^{NN}$ , si está presente, es independientemente:

45  $-R^{QQ}$   
 $-L^Q-OH$ ,  $-L^Q-OR^{QQ}$   
 $-L^Q-NH_2$ ,  $-L^Q-NHR^{QQ}$ ,  $-L^Q-NR^{QQ}_2$ ,  $-L^Q-R^{QM}$ ,  
 $-C(=O)R^{QQ}$   
 $-C(=O)OR^{QQ}$ ; y

cada  $-R^{QQ}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado o cicloalquil  $C_{3-6}$ -metilo saturado.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que cada  $-R^{QQ}$ , si está presente, es  $-Me$ .

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que  $-NR^{CD}$ , si está presente, es  $-NR^{C5}R^{D5}$ , en donde  $-NR^{C5}R^{D5}$  es: 1H-pirazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que  $-NR^{CD}$ , si está presente, es  $-NR^{C5}R^{D5}$ , en donde  $-NR^{C5}R^{D5}$  es: 1 H-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-R^H$ .

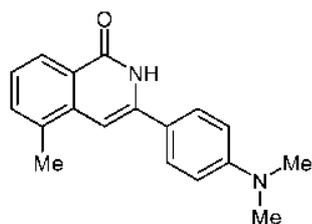
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que cada  $-R^H$ , si está presente, es independientemente  $-R^{HH}$ .

5 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que  $-R^5$  es  $-R^{5A}$ , en donde  $-R^{5A}$  es  $-Me$ .

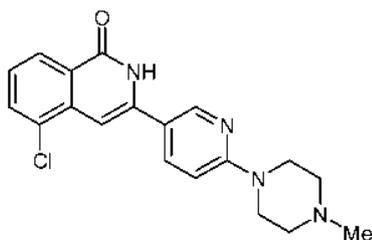
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que  $-R^5$  es  $-R^{5C}$ , en donde  $-R^{5C}$  es  $-Cl$ .

10 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que  $-R^6$  es  $-H$ .

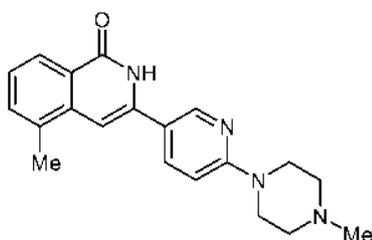
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



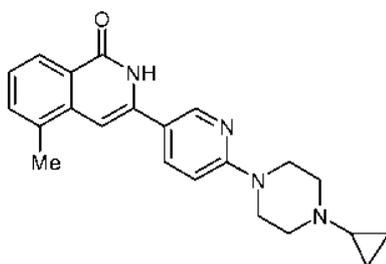
(IQ-001),



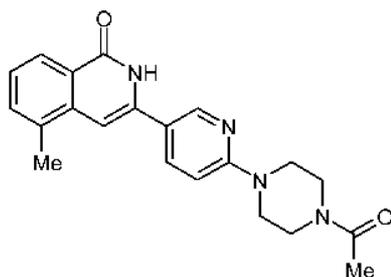
(IQ-002),



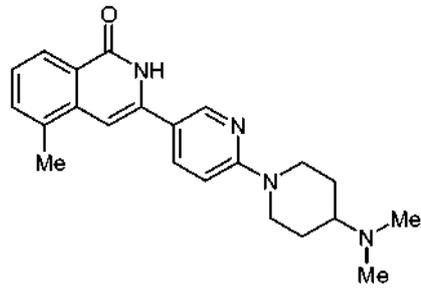
(IQ-003),



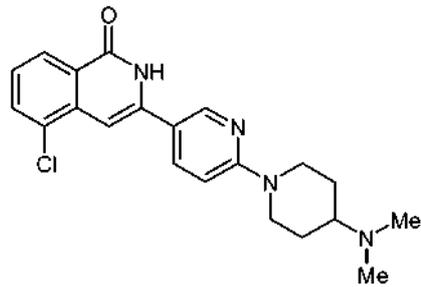
(IQ-004),



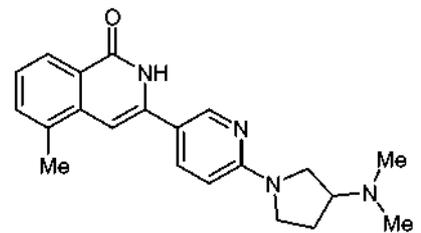
(IQ-005),



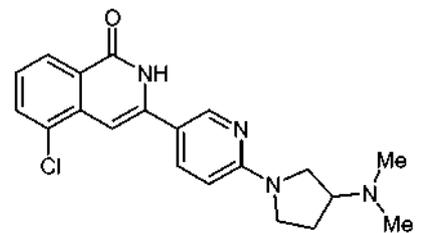
(IQ-006),



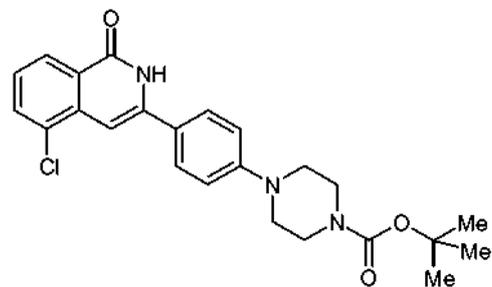
(IQ-007),



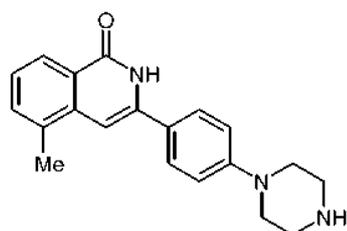
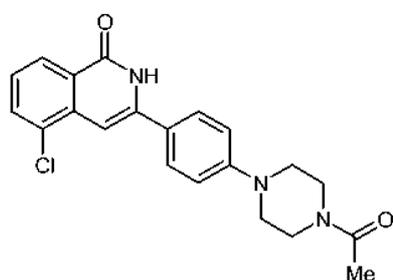
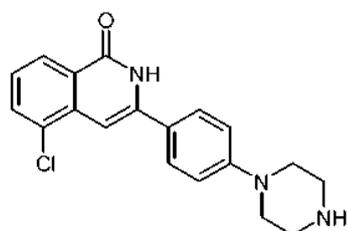
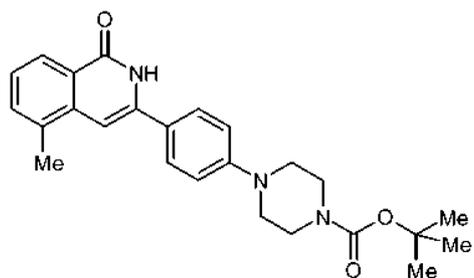
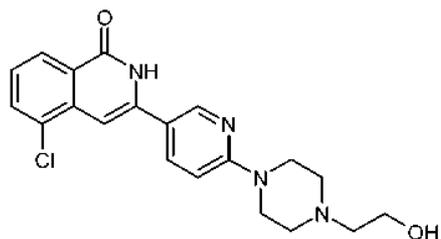
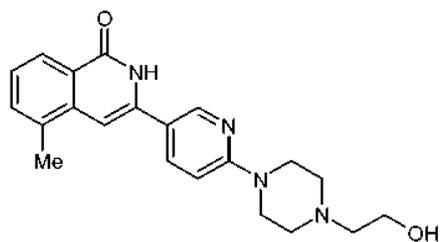
(IQ-008),

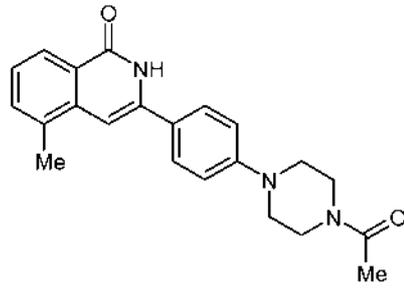


(IQ-009),

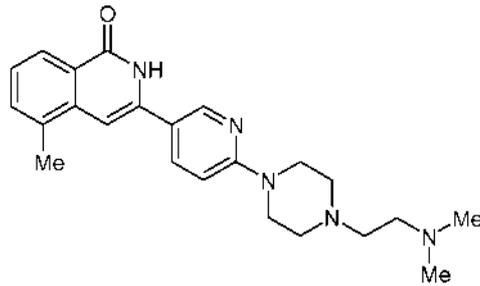


(IQ-010),

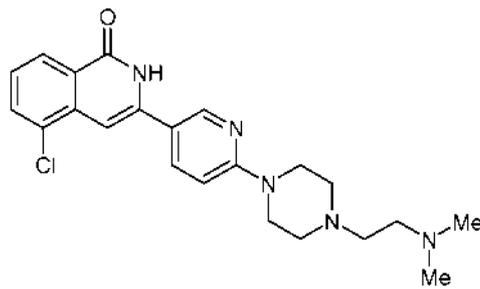




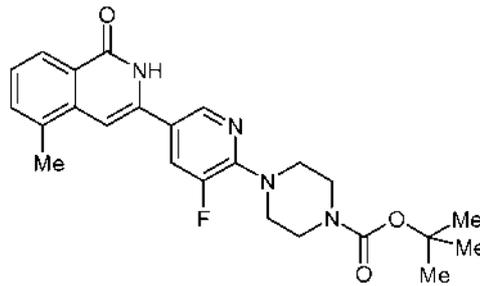
(IQ-017),



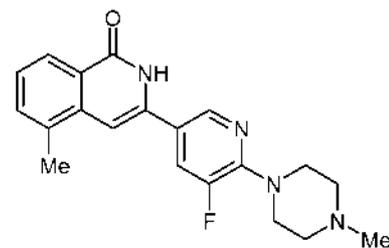
(IQ-018),



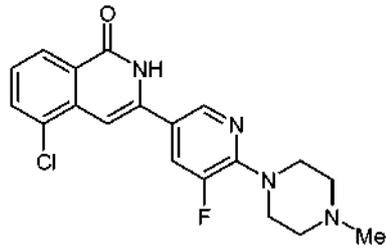
(IQ-019),



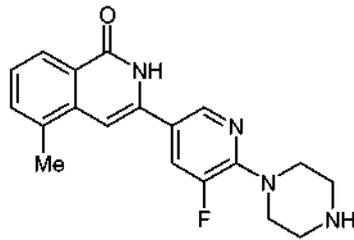
(IQ-020),



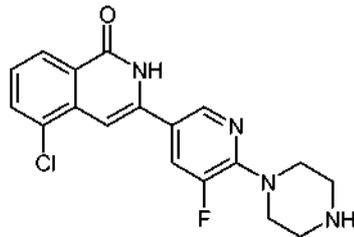
(IQ-021),



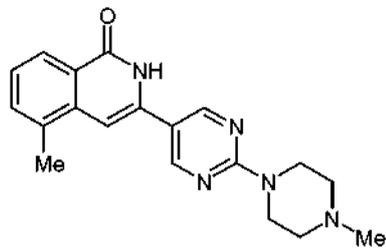
(IQ-022),



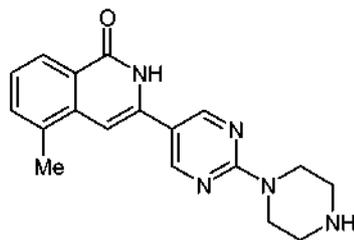
(IQ-023),



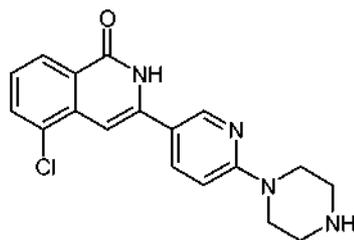
(IQ-024),



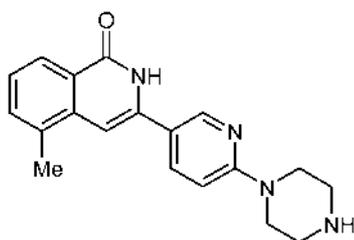
(IQ-025),



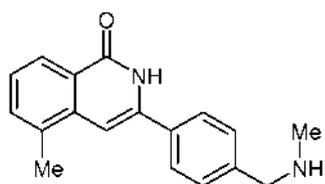
(IQ-026),



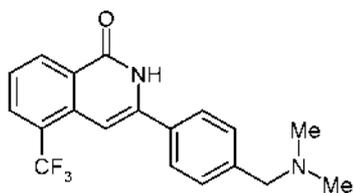
(IQ-027),



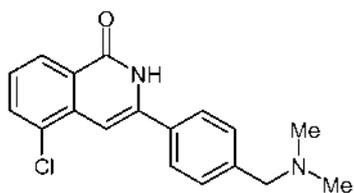
(IQ-028),



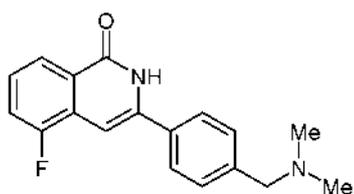
(IQ-029),



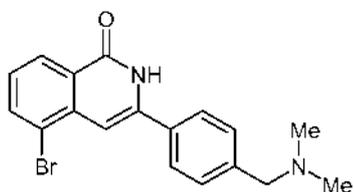
(IQ-030),



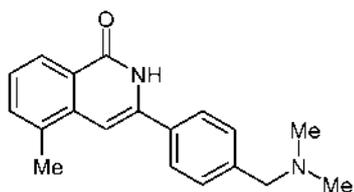
(IQ-031),



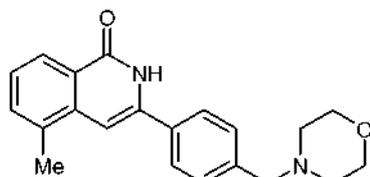
(IQ-032),



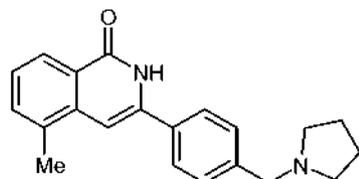
(IQ-033),



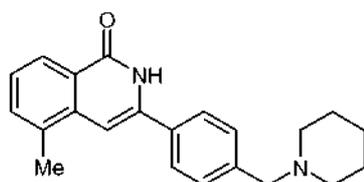
(IQ-034),



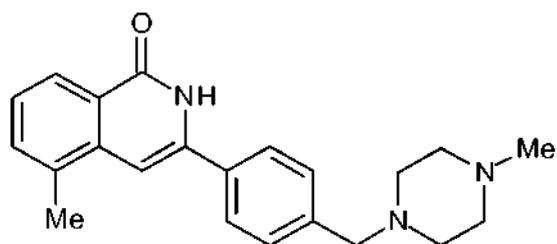
(IQ-035),



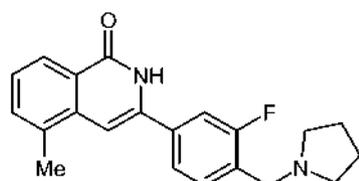
(IQ-036),



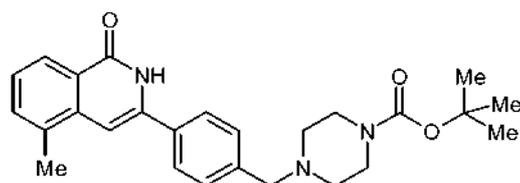
(IQ-037),



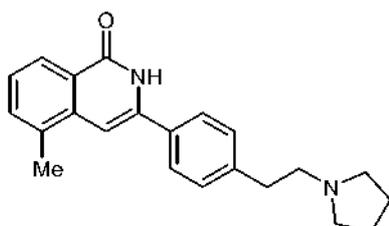
(IQ-038),



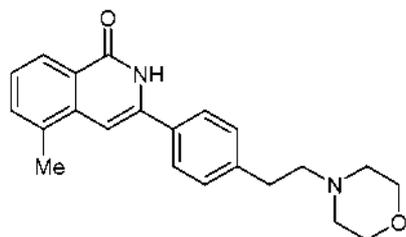
(IQ-039),



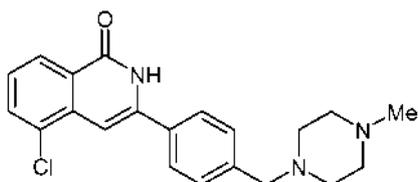
(IQ-040),



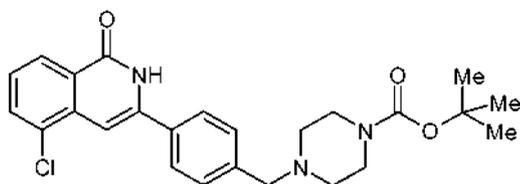
(IQ-041),



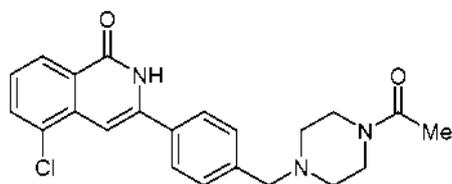
(IQ-042),



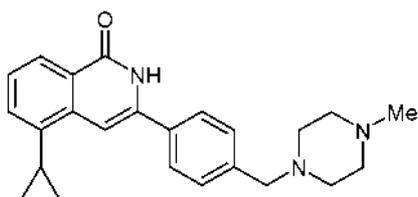
(IQ-043),



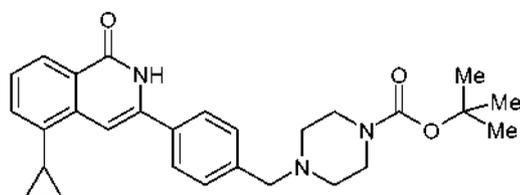
(IQ-044),



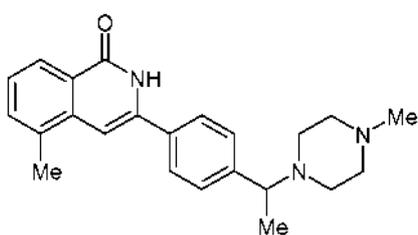
(IQ-045),



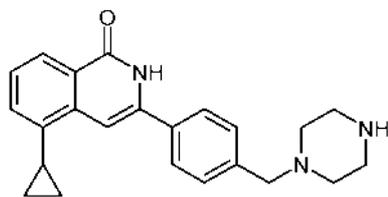
(IQ-046),



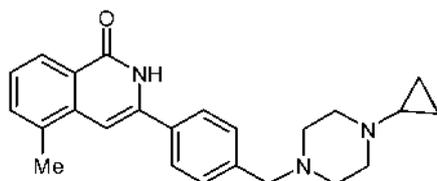
(IQ-047),



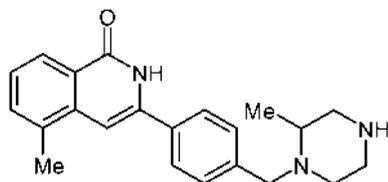
(IQ-048),



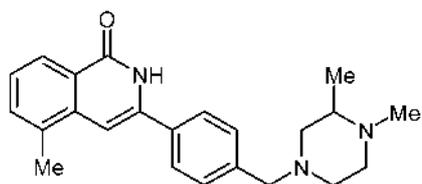
(IQ-049),



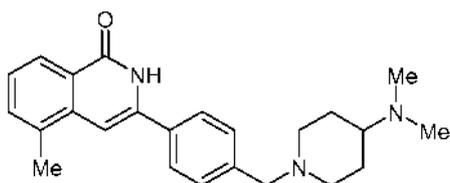
(IQ-050),



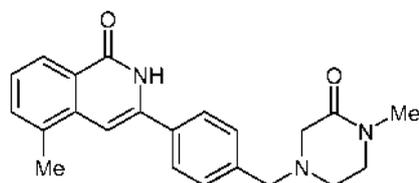
(IQ-051),



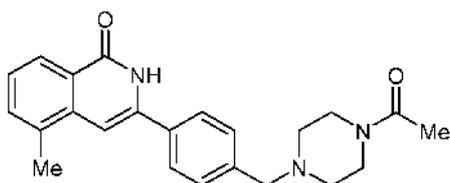
(IQ-052),



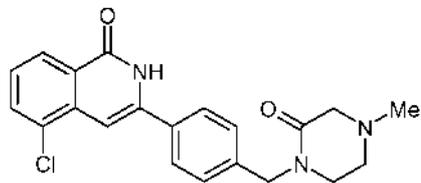
(IQ-053),



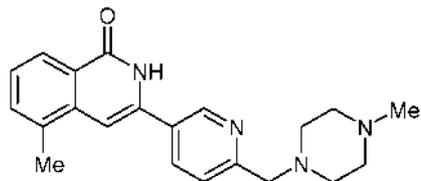
(IQ-054),



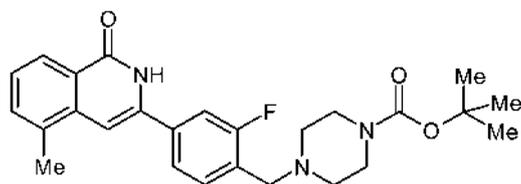
(IQ-055),



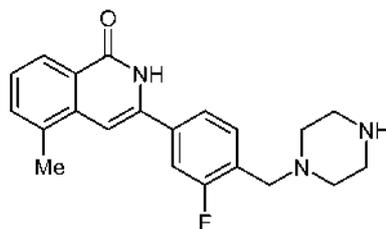
(IQ-056),



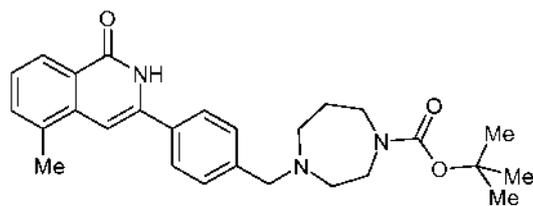
(IQ-057),



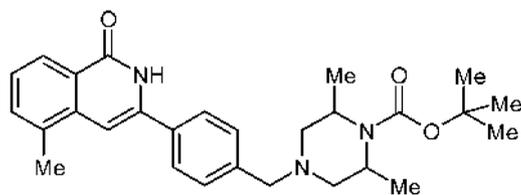
(IQ-058),



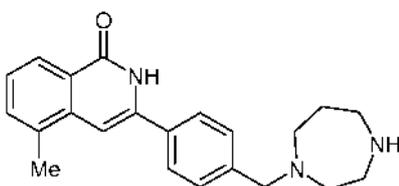
(IQ-059),



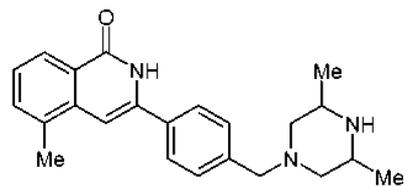
(IQ-060),



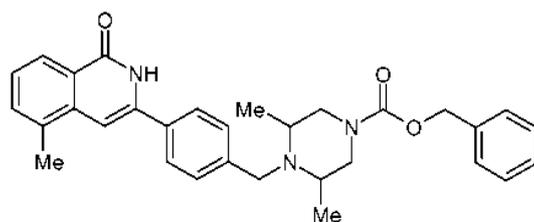
(IQ-061),



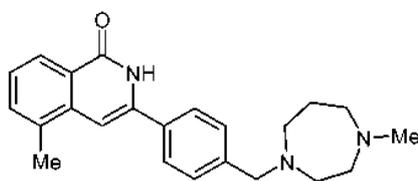
(IQ-062),



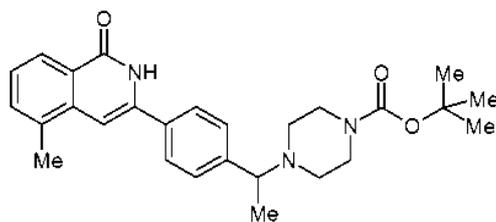
(IQ-063),



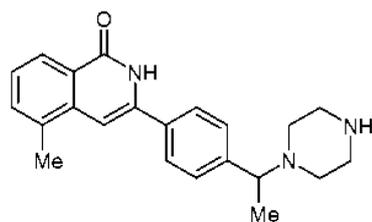
(IQ-064),



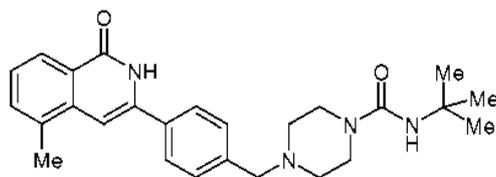
(IQ-065),



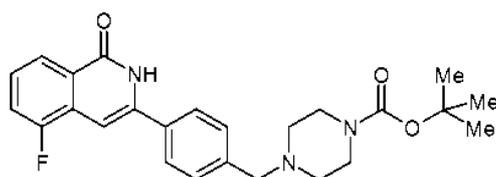
(IQ-066),



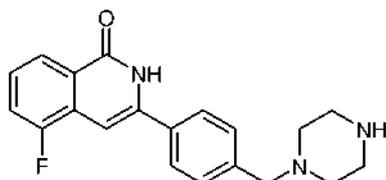
(IQ-067),



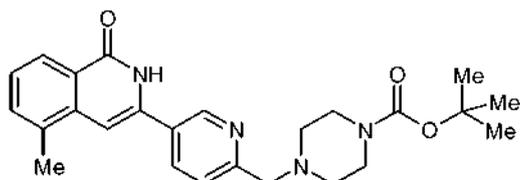
(IQ-068),



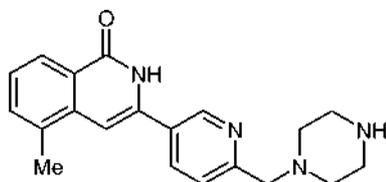
(IQ-069),



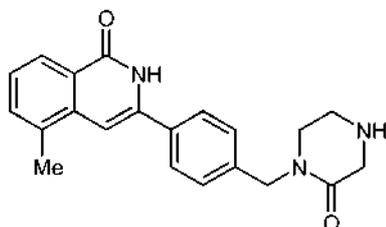
(IQ-070),



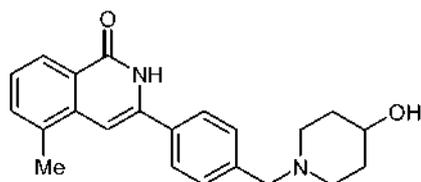
(IQ-071),



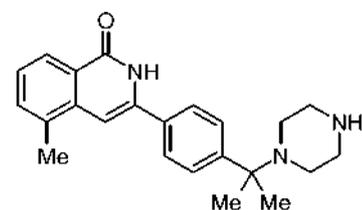
(IQ-072),



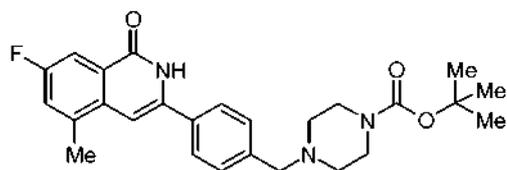
(IQ-073),



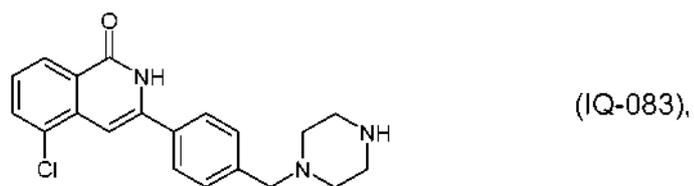
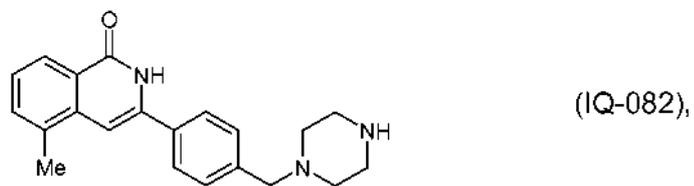
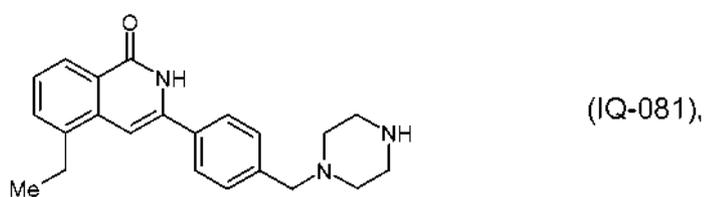
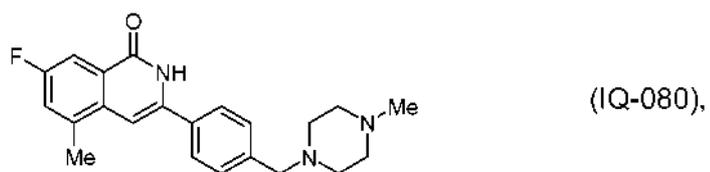
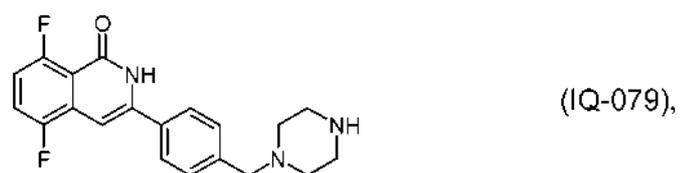
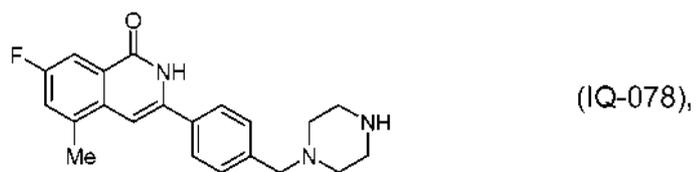
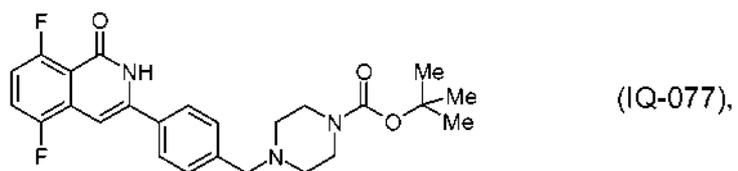
(IQ-074),

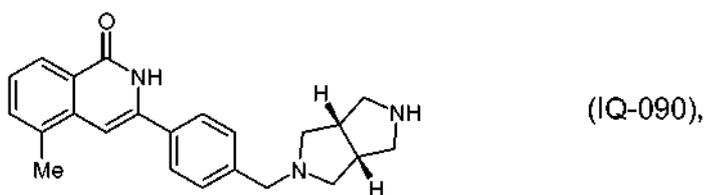
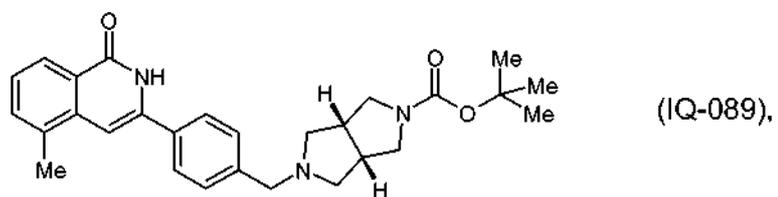
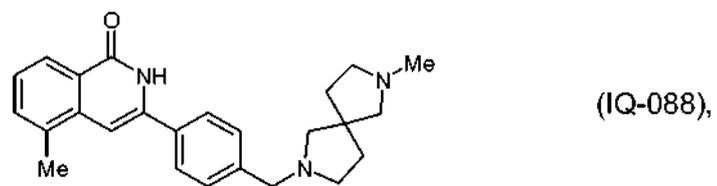
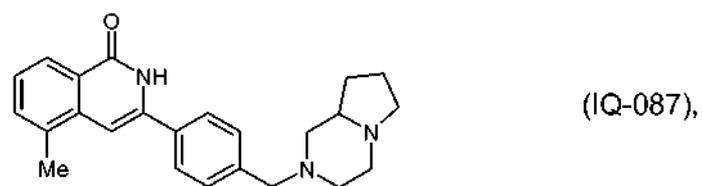
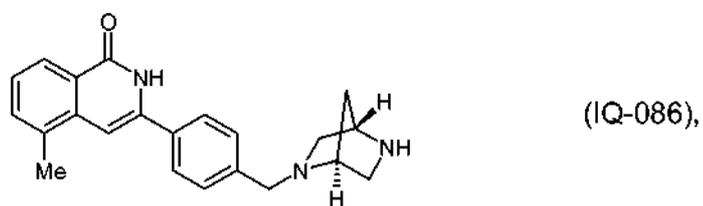
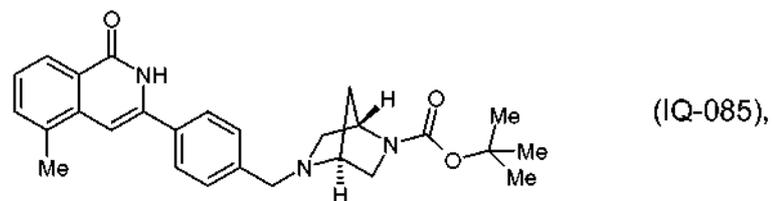
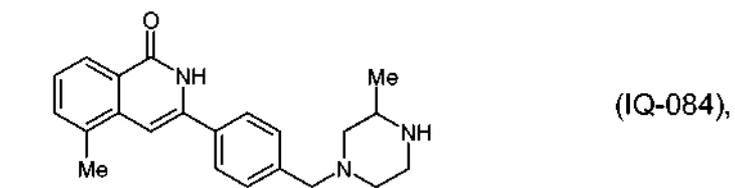


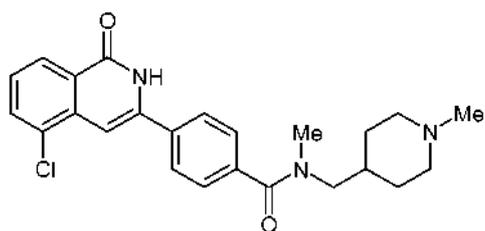
(IQ-075),



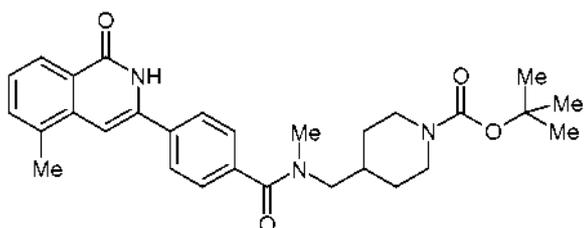
(IQ-076),



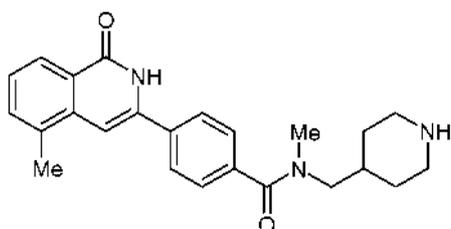




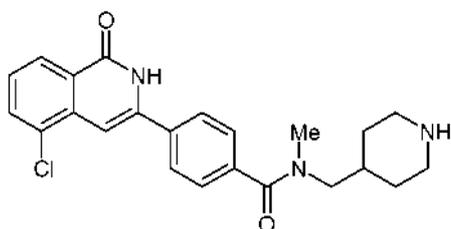
(IQ-091),



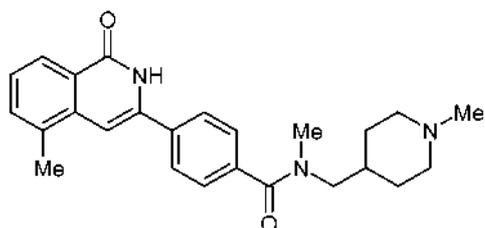
(IQ-092),



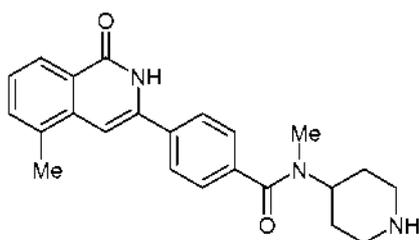
(IQ-093),



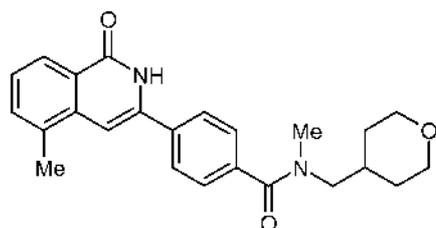
(IQ-094),



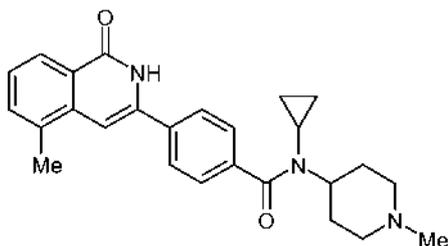
(IQ-095),



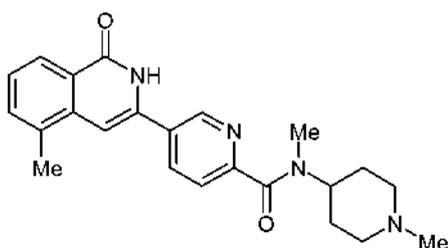
(IQ-096),



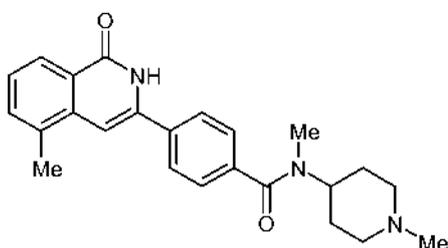
(IQ-097),



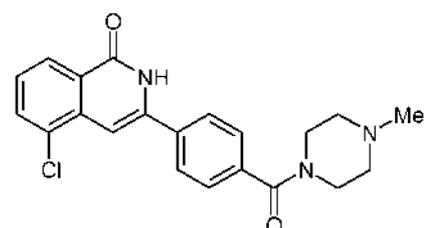
(IQ-098),



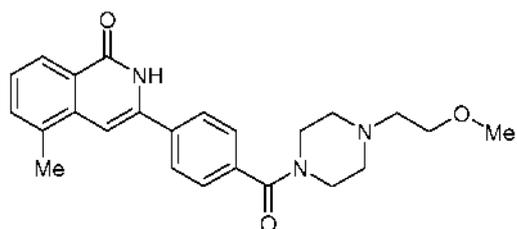
(IQ-099),



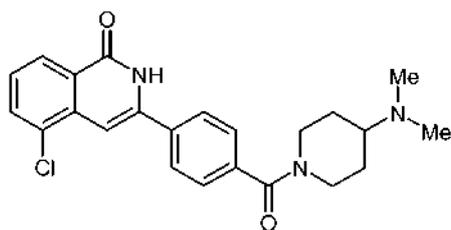
(IQ-100),



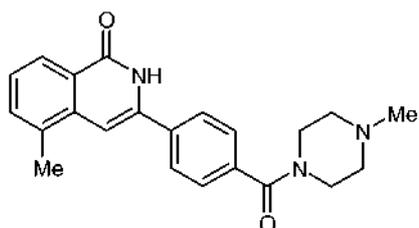
(IQ-101),



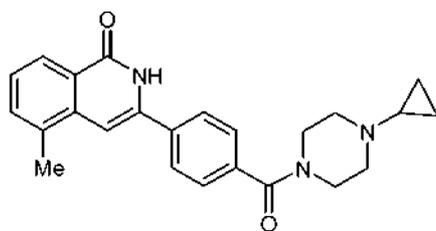
(IQ-102),



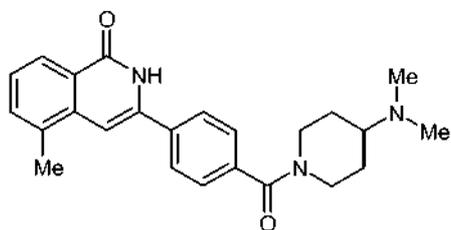
(IQ-103),



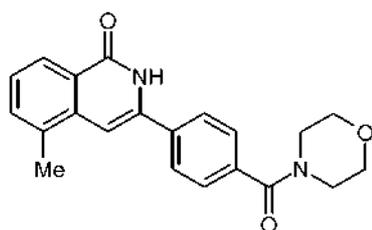
(IQ-104),



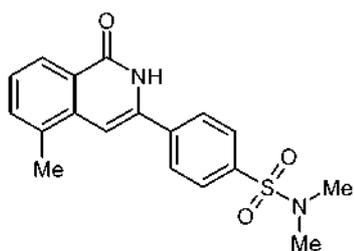
(IQ-105),



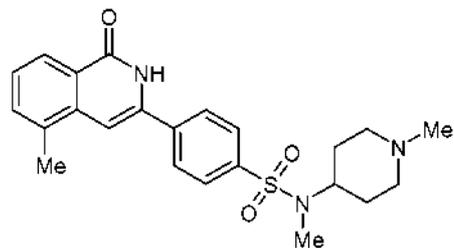
(IQ-106),



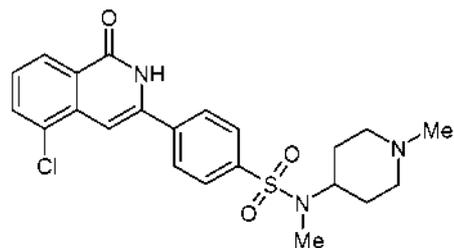
(IQ-107),



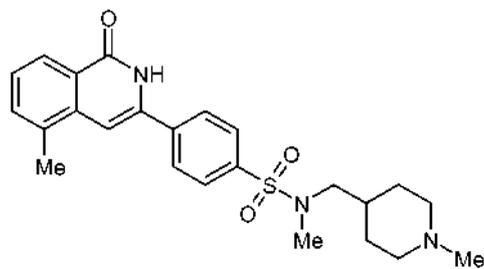
(IQ-108),



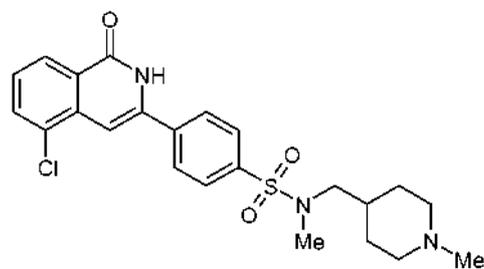
(IQ-109),



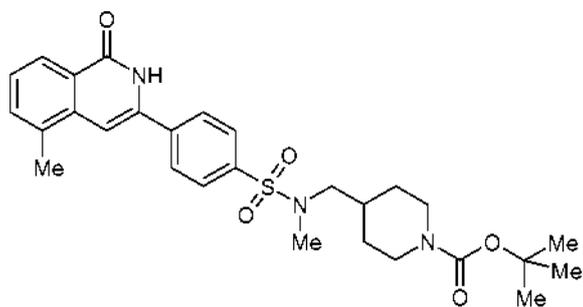
(IQ-110),



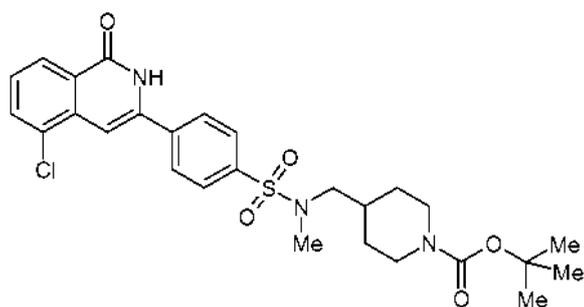
(IQ-111),



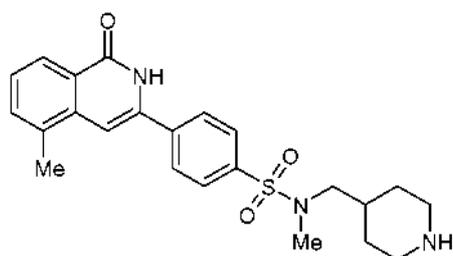
(IQ-112),



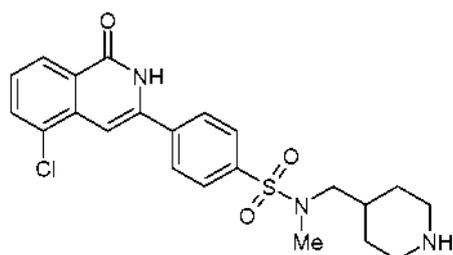
(IQ-113),



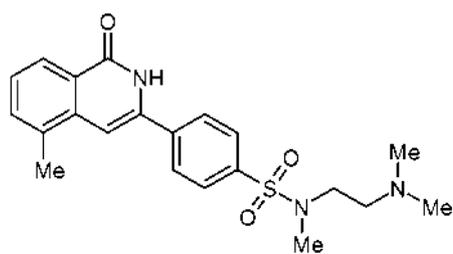
(IQ-114),



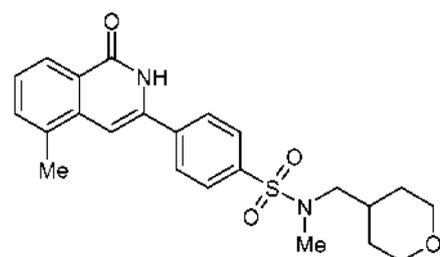
(IQ-115),



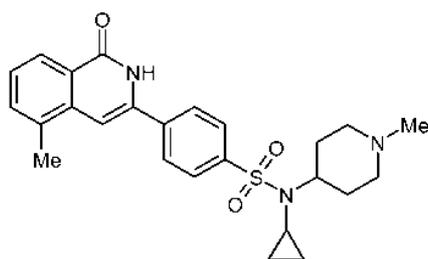
(IQ-116),



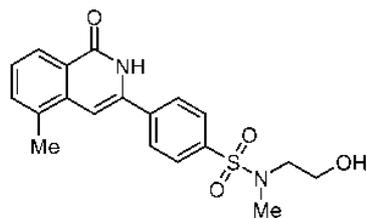
(IQ-117),



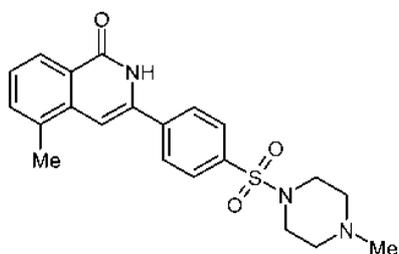
(IQ-118),



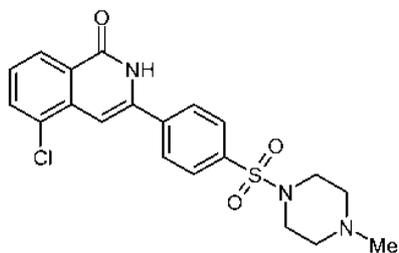
(IQ-119),



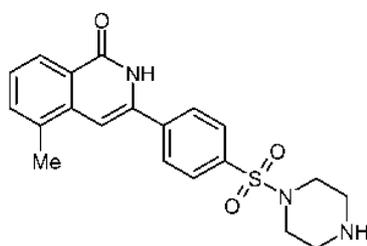
(IQ-120),



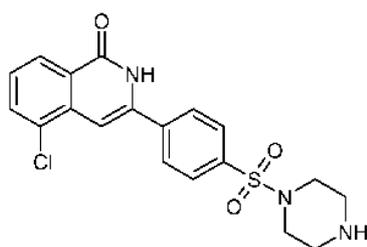
(IQ-121),



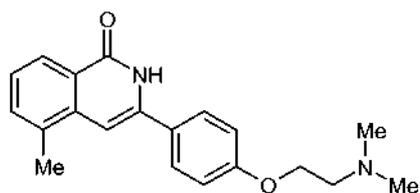
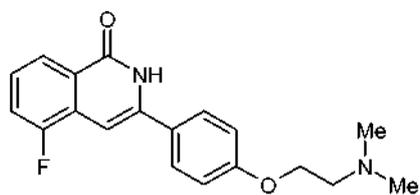
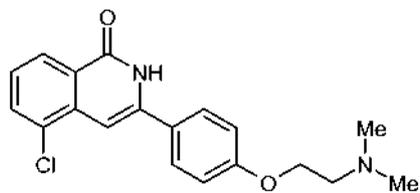
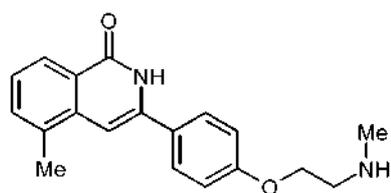
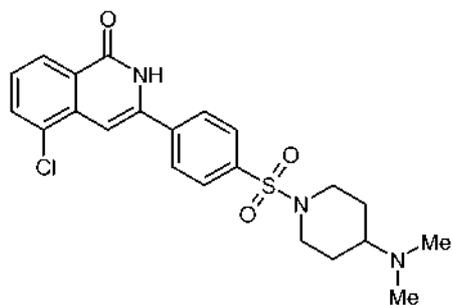
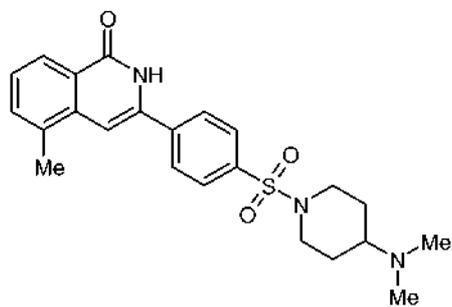
(IQ-122),

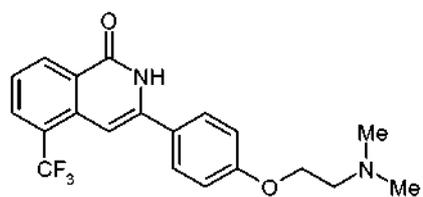


(IQ-123),

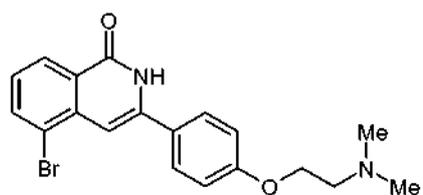


(IQ-124),

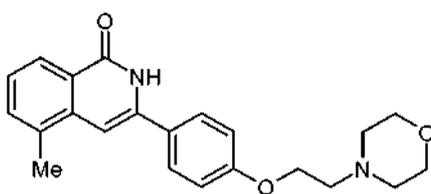




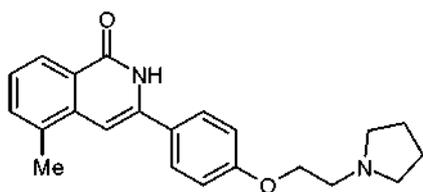
(IQ-131),



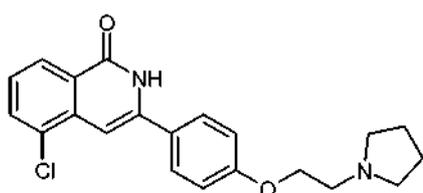
(IQ-132),



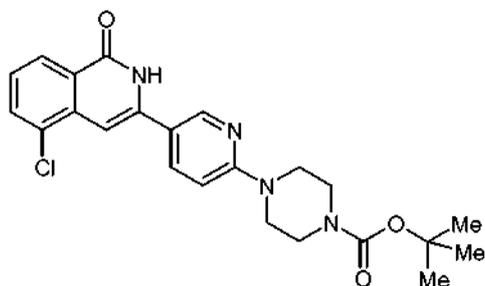
(IQ-133),



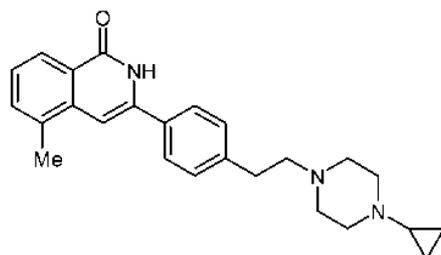
(IQ-134),



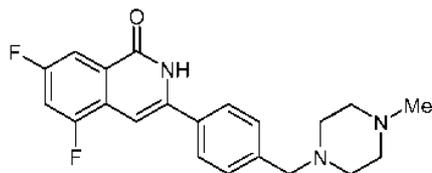
(IQ-135),



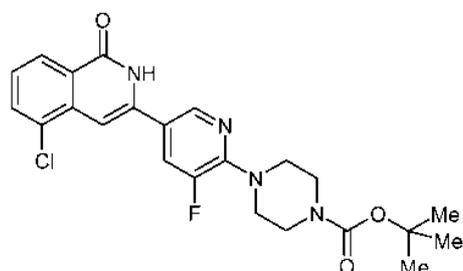
(IQ-136),



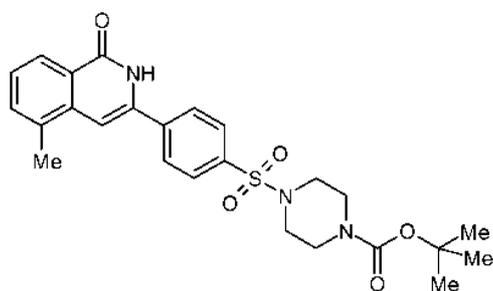
(IQ-137),



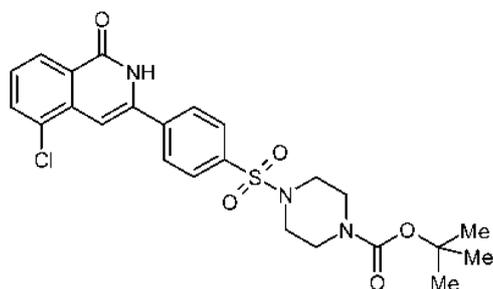
(IQ-138),



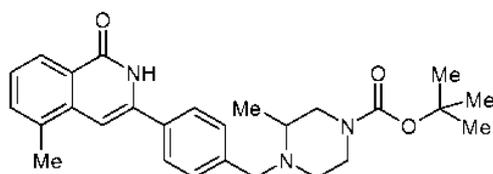
(IQ-139),



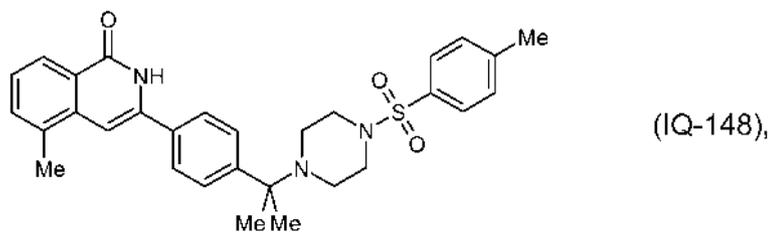
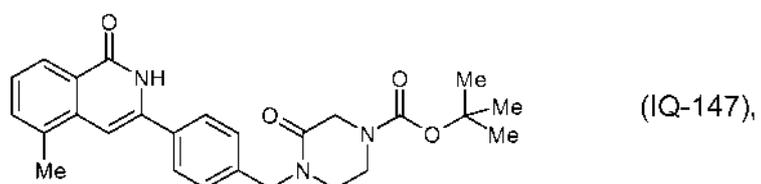
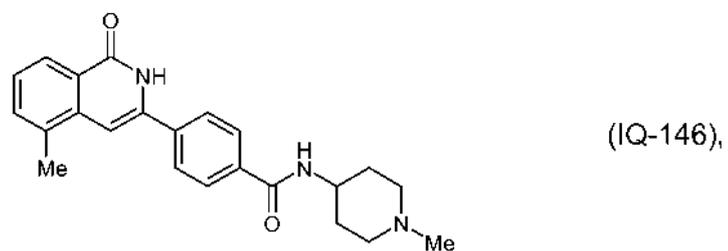
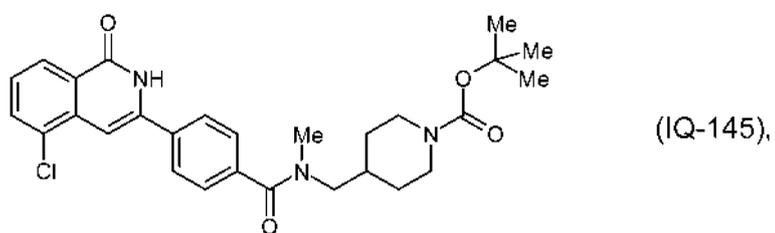
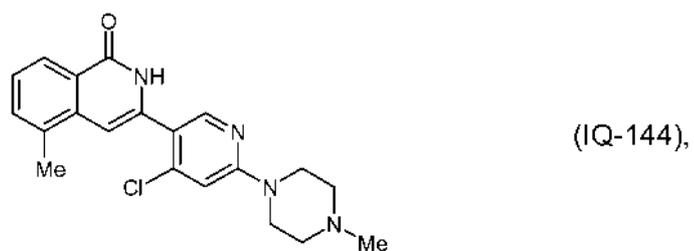
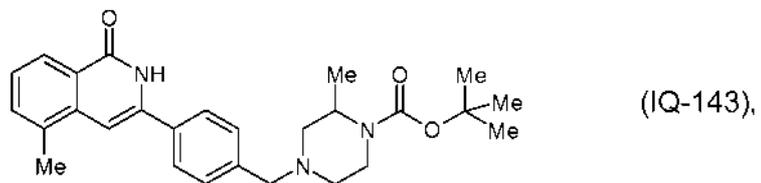
(IQ-140),

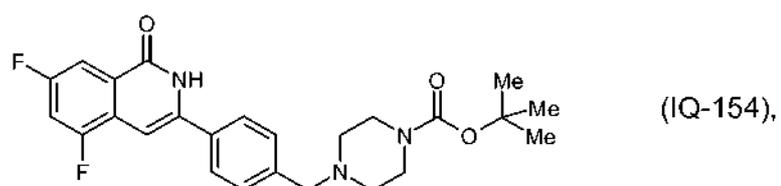
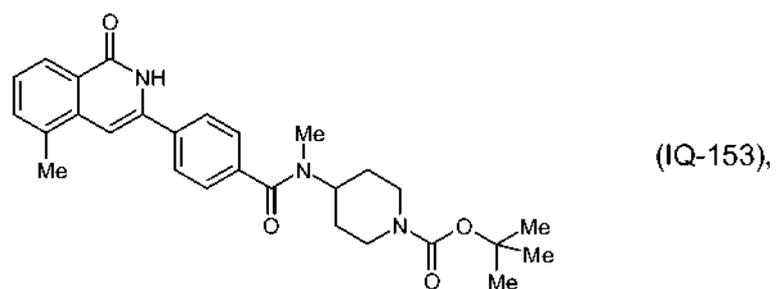
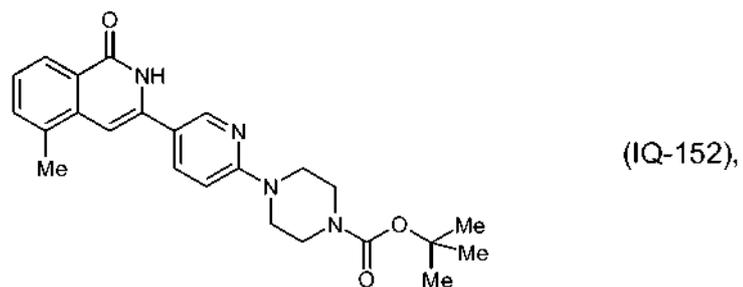
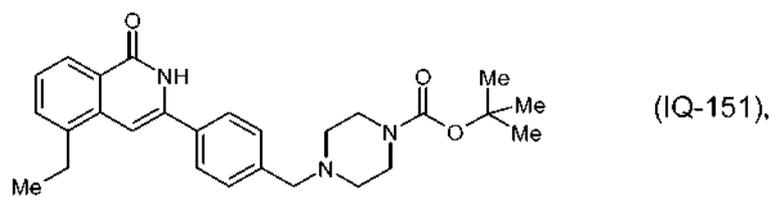
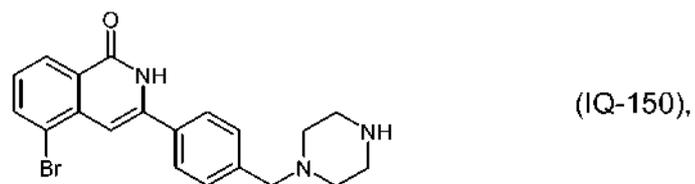
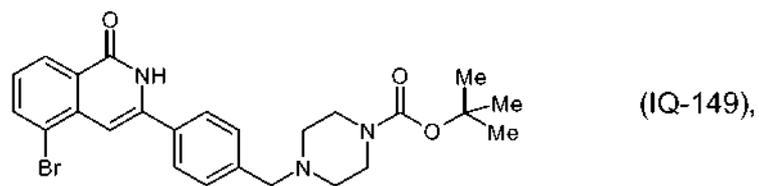


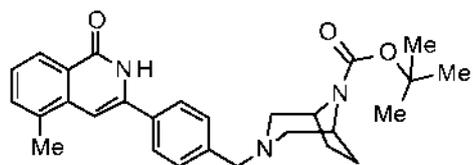
(IQ-141),



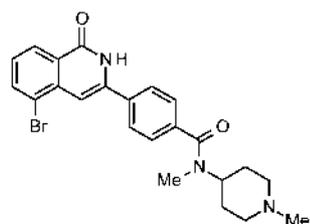
(IQ-142),



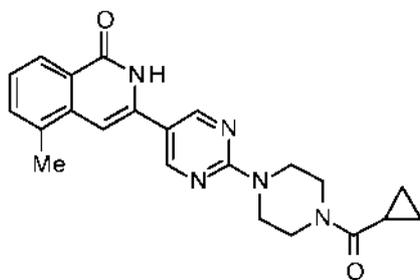




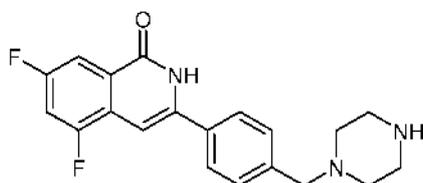
(IQ-155),



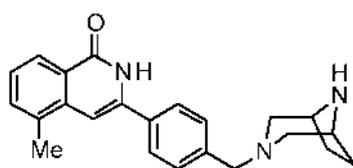
(IQ-156),



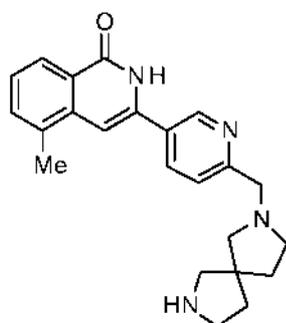
(IQ-157),



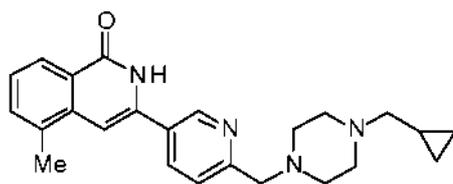
(IQ-158),



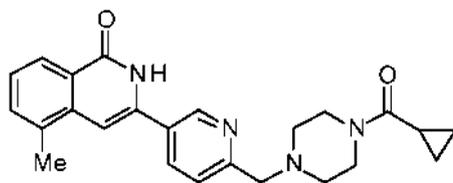
(IQ-159),



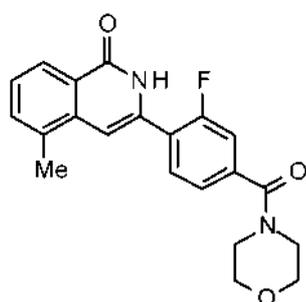
(IQ-160),



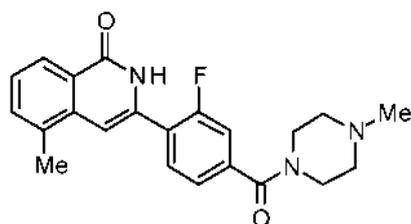
(IQ-161),



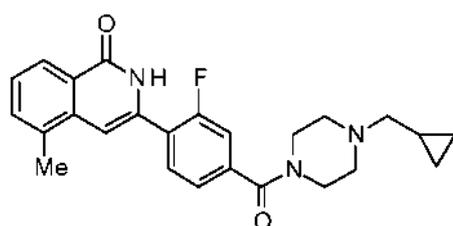
(IQ-162),



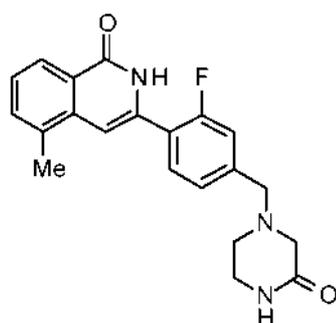
(IQ-163),



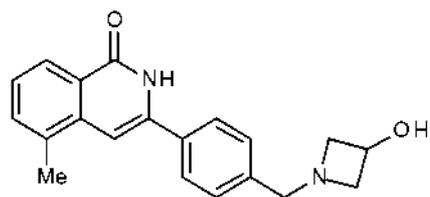
(IQ-164),



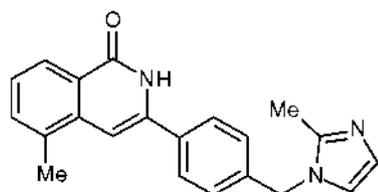
(IQ-165),



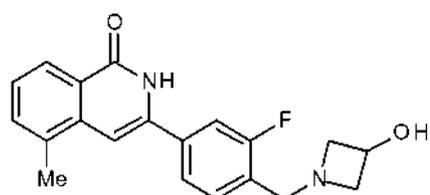
(IQ-166),



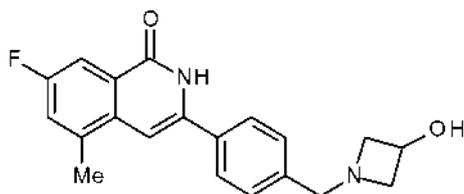
(IQ-167),



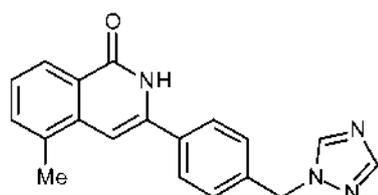
(IQ-168),



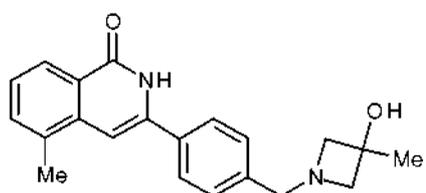
(IQ-169),



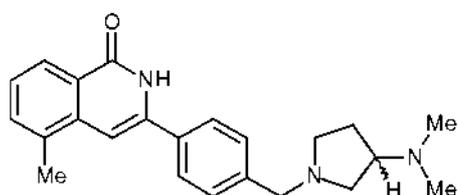
(IQ-170),



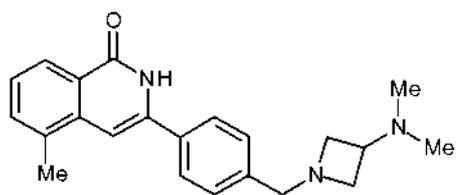
(IQ-171),



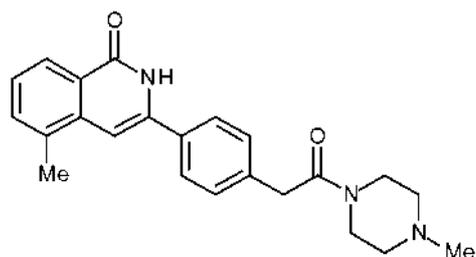
(IQ-172),



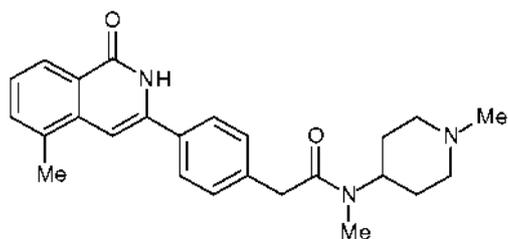
(IQ-173),



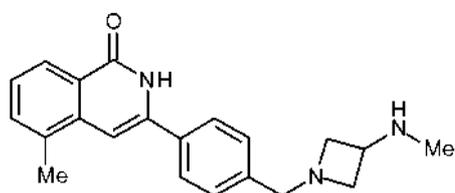
(IQ-174),



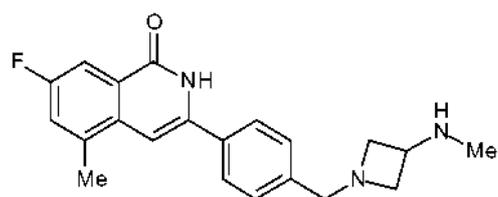
(IQ-175),



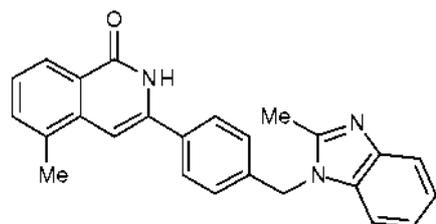
(IQ-176),



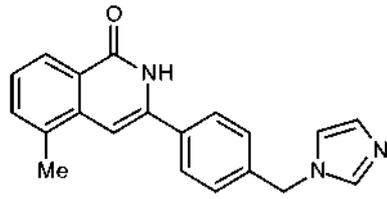
(IQ-177),



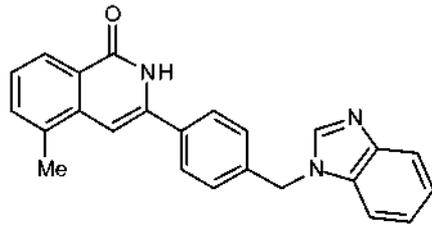
(IQ-178),



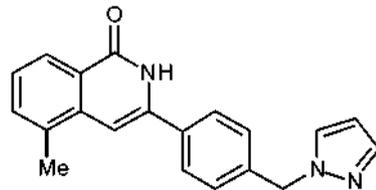
(IQ-179),



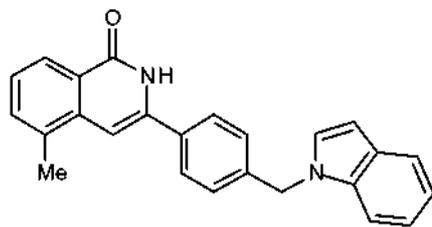
(IQ-180),



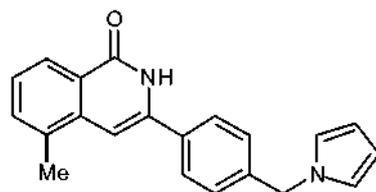
(IQ-181),



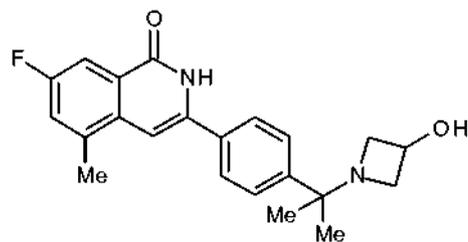
(IQ-182),



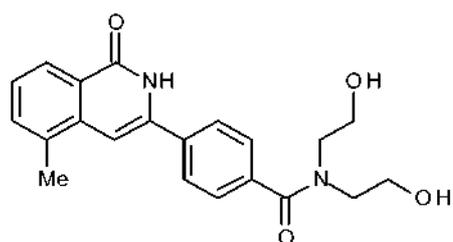
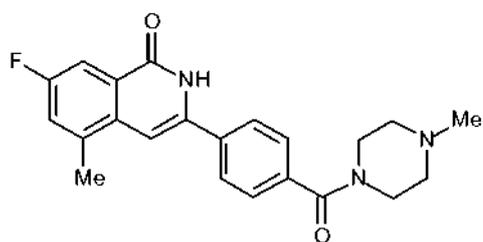
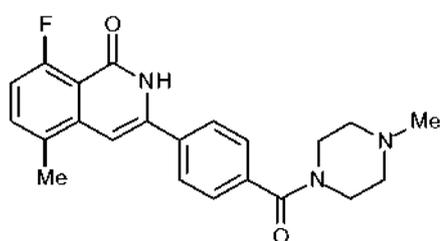
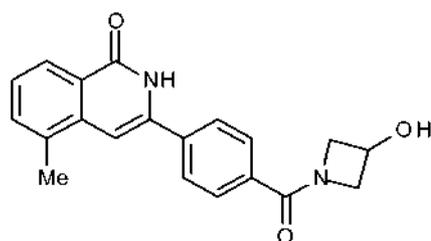
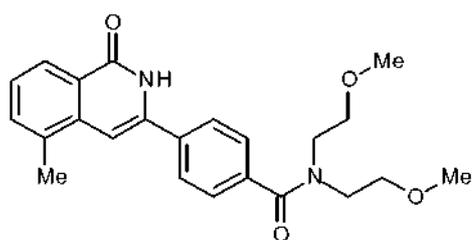
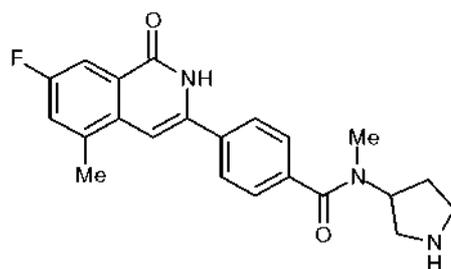
(IQ-183),

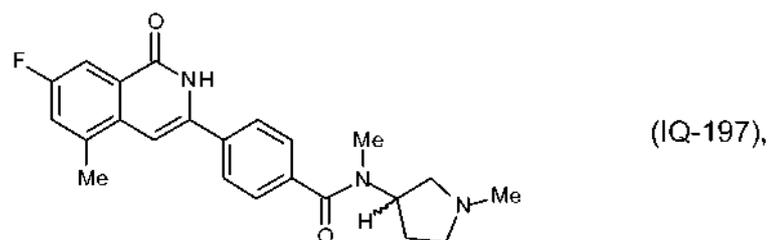
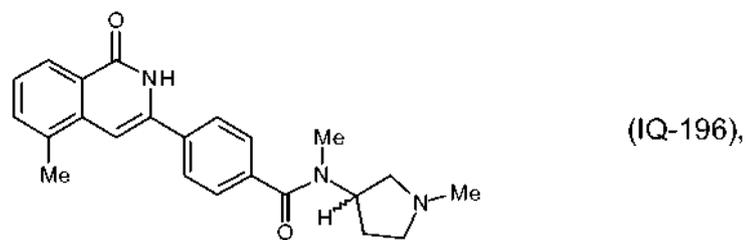
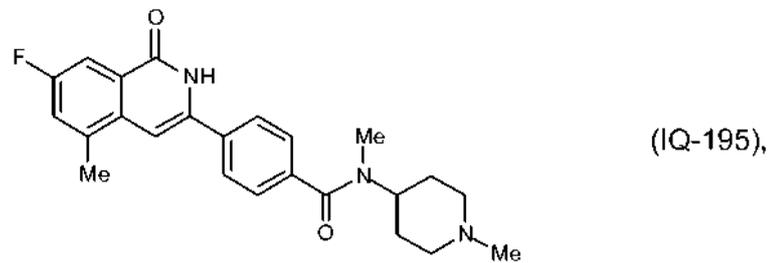
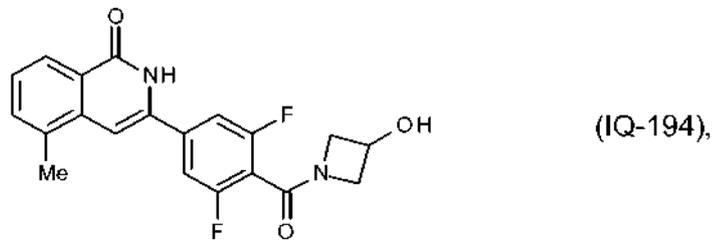
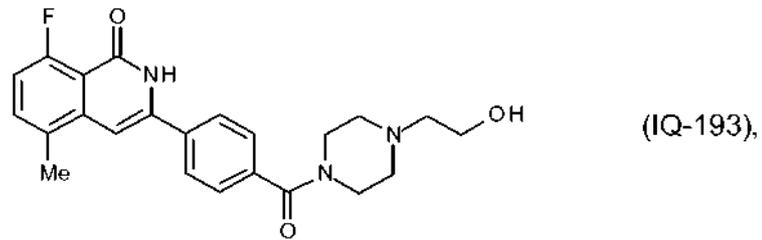
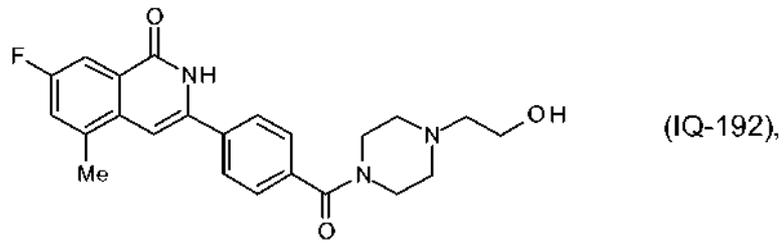


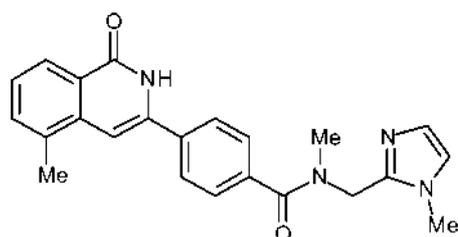
(IQ-184),



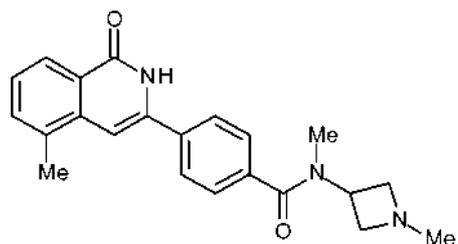
(IQ-185),



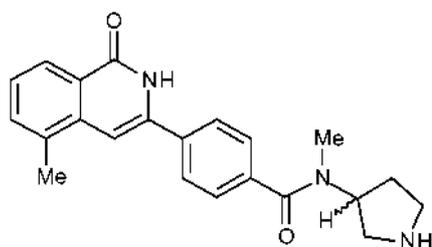




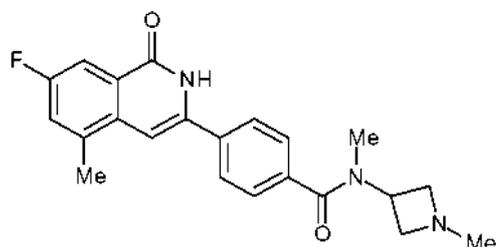
(IQ-198),



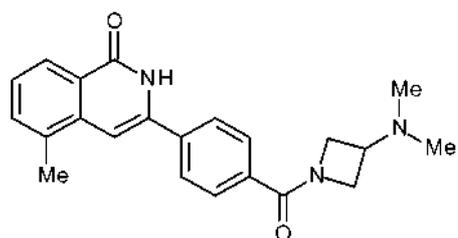
(IQ-199),



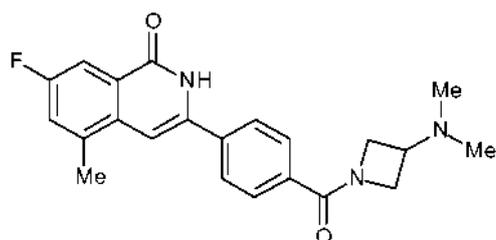
(IQ-200),



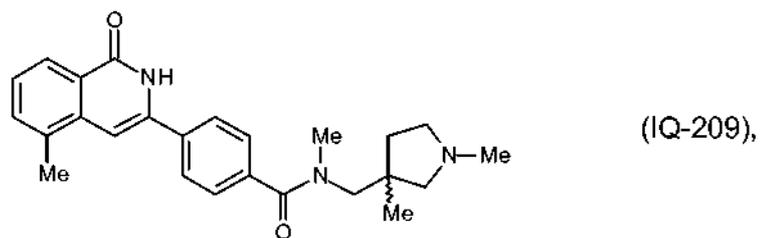
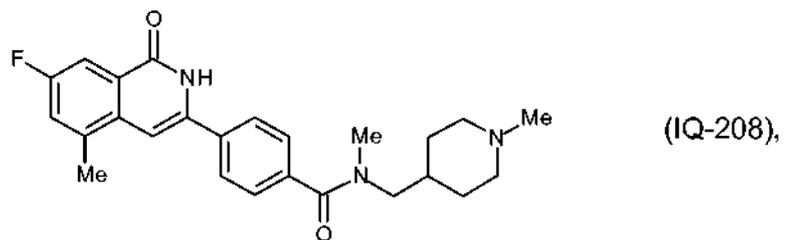
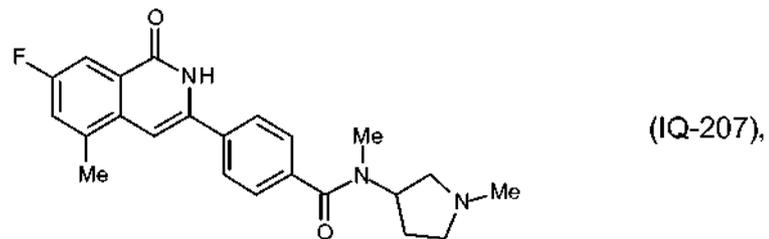
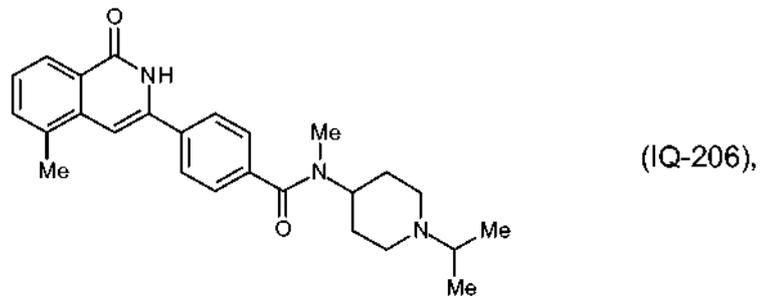
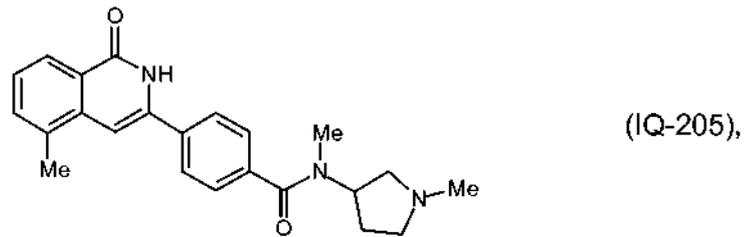
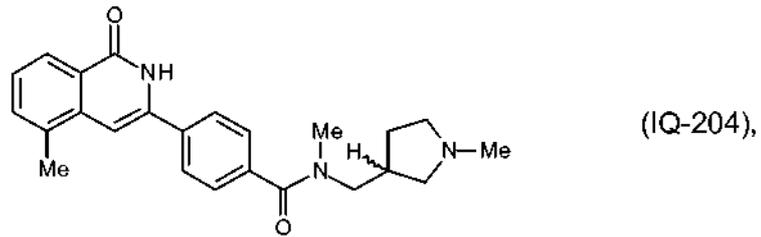
(IQ-201),

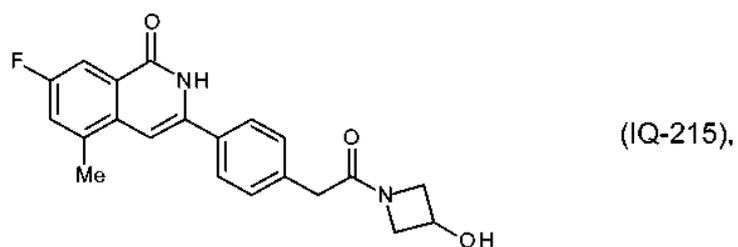
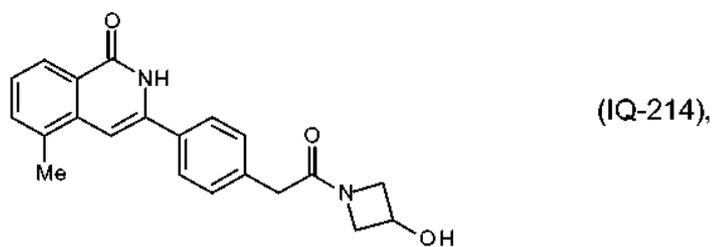
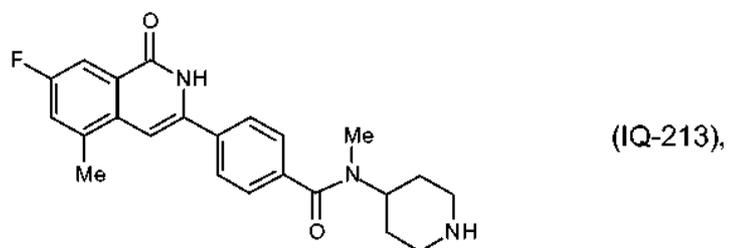
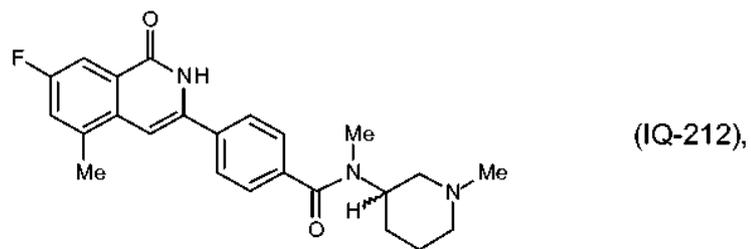
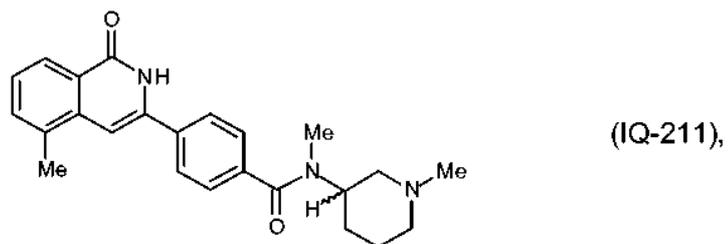
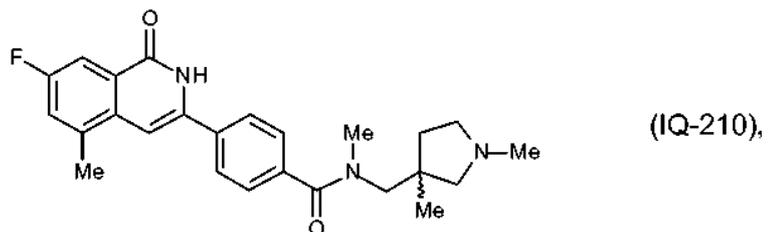


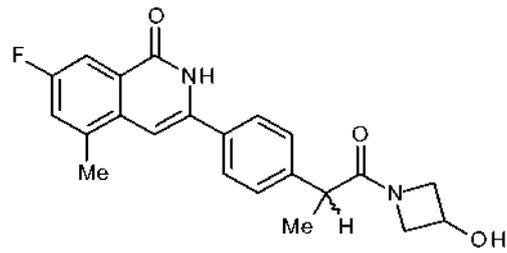
(IQ-202),



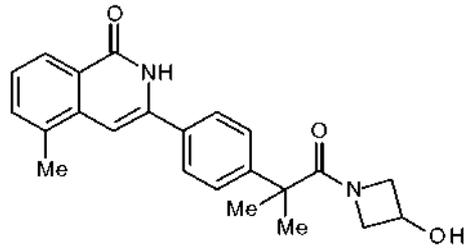
(IQ-203),



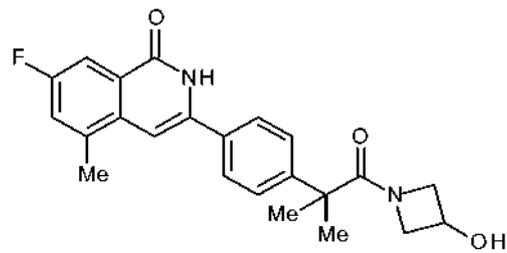




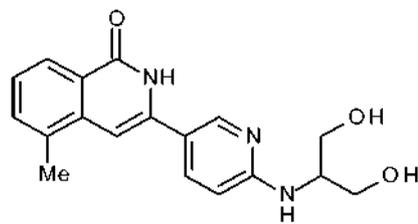
(IQ-216),



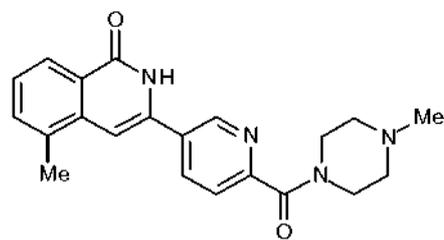
(IQ-217),



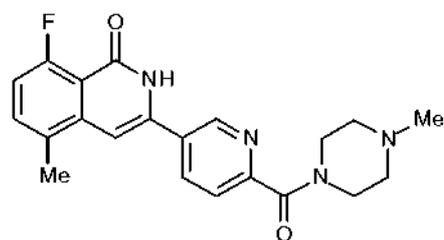
(IQ-218),



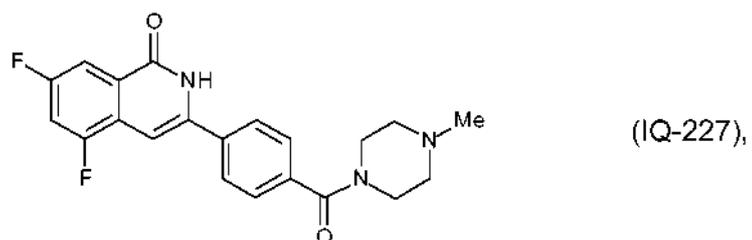
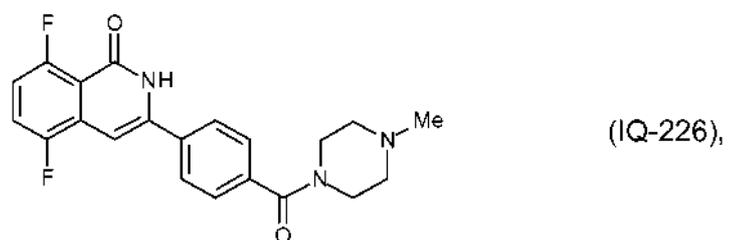
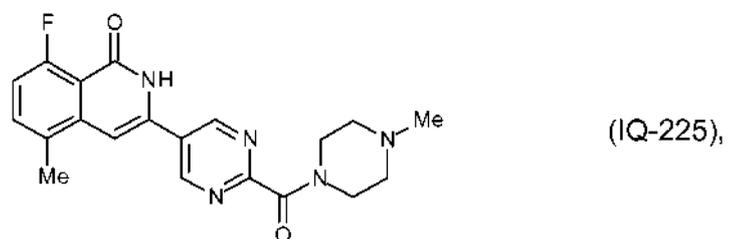
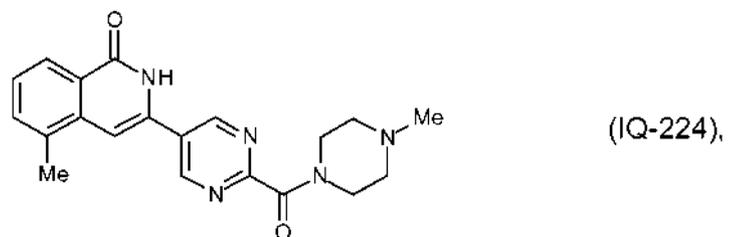
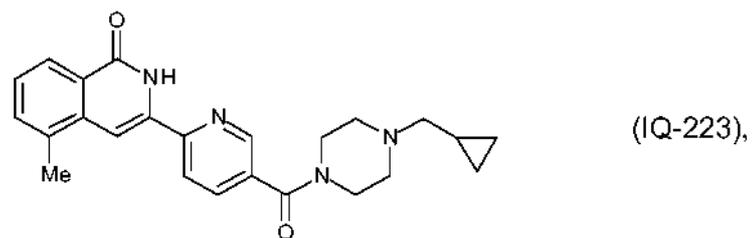
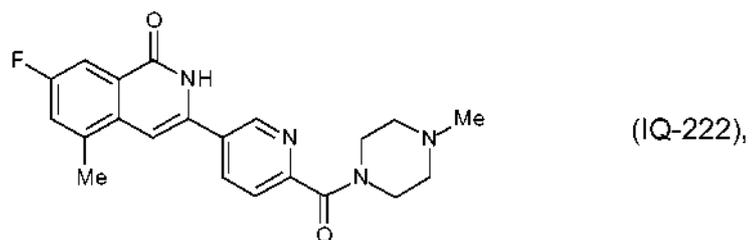
(IQ-219),

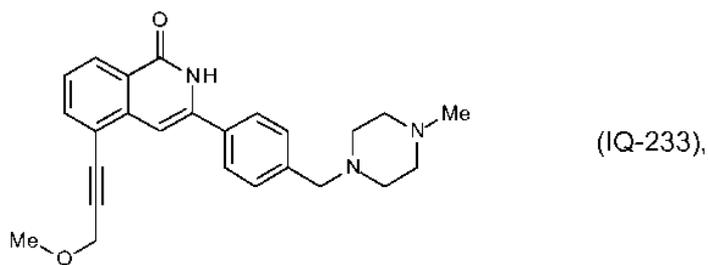
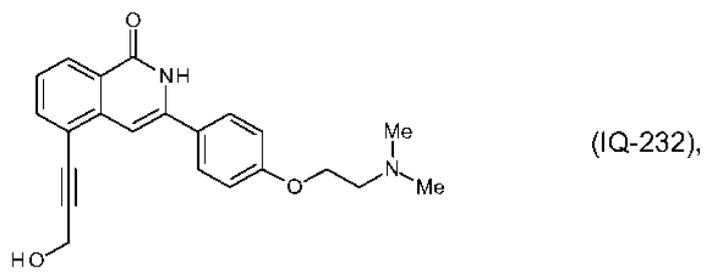
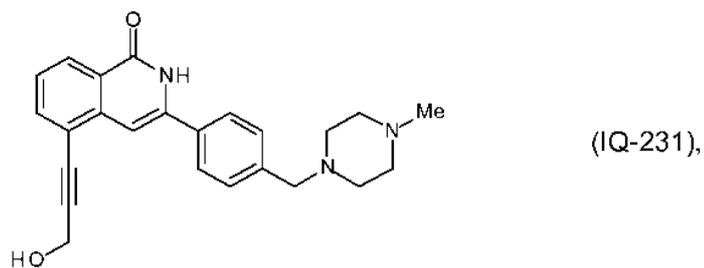
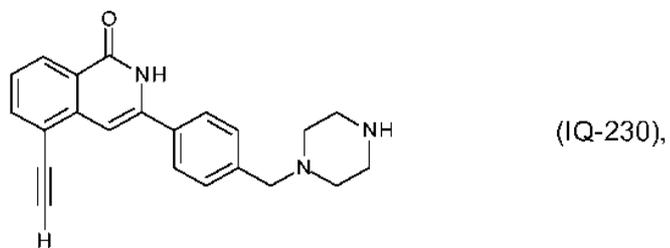
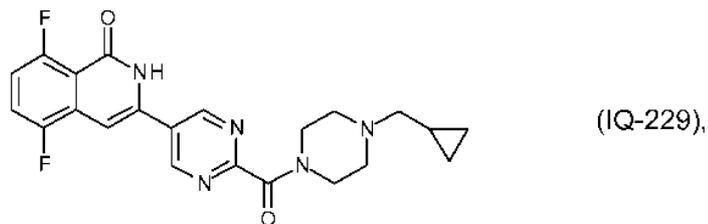
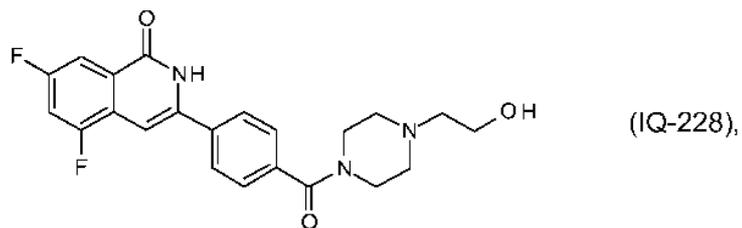


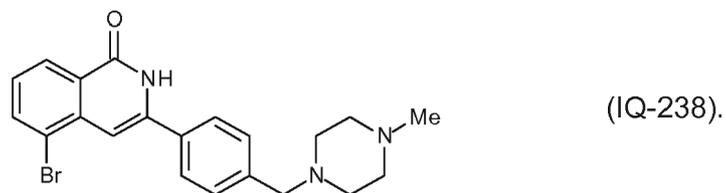
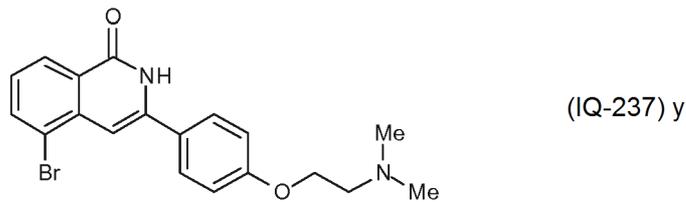
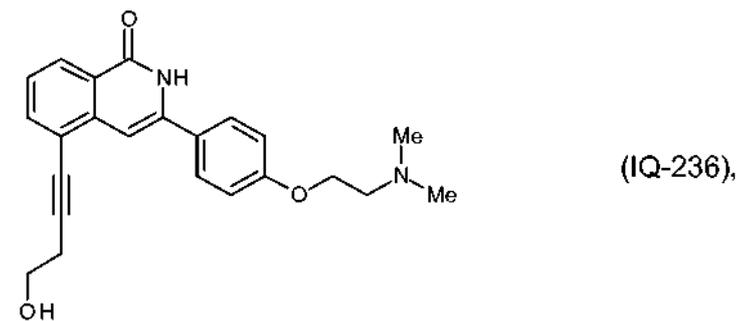
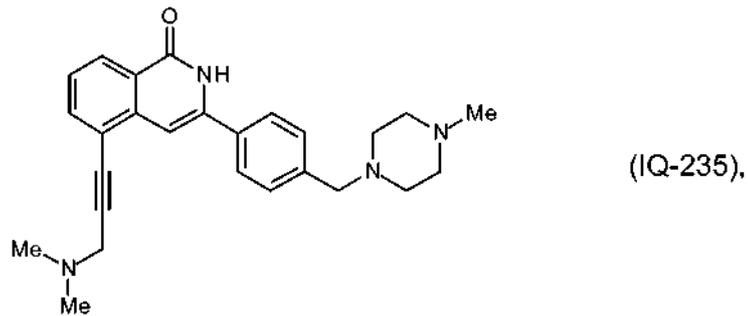
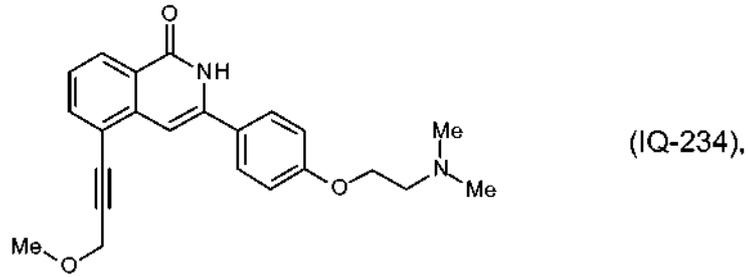
(IQ-220),



(IQ-221),







26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

27. Un método de preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

28. Un método de de inhibir la función PARP, la función TNKS1 y/o la función TNKS2 o la señalización Wnt en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 30. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 29, en un método de tratamiento de una afección proliferativa.

31. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 29, en un método de tratamiento de cáncer.

10 32. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 29, en un método de tratamiento de:

cáncer de cabeza y cuello; cáncer del sistema nervioso; cáncer de pulmón/mediastino; cáncer de mama; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de las vías biliares; cáncer de páncreas; cáncer de intestino delgado; cáncer de intestino grueso; cáncer ginecológico; cáncer genito-urinario; cáncer de la glándula tiroides; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de piel; sarcoma óseo; sarcoma de tejidos blandos; malignidad pediátrica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma; leucemia; o metástasis de un sitio primario desconocido;

15 un trastorno neurodegenerativo, tal como esclerosis múltiple (EM); un trastorno neurológico asociado a desmielinización; encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal; leucomalacia periventricular (LPV) neonatal; una patología relacionada con el corazón, tal como infarto de miocardio; daño cardíaco (por ejemplo, para reparar daño cardíaco); una enfermedad infecciosa, tal como una patología relacionada con el virus del herpes simple (VHS); una patología relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB); una enfermedad metabólica, tal como una enfermedad metabólica en la que la absorción de glucosa es disfuncional, tal como diabetes, tal como diabetes tipo 2; o fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar); o

20 enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; enfermedad de la piel Dupuytren; agenesia dental; defectos vasculares en el ojo; síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG); vitreorretinopatía exudativa; vitreorretinopatía exudativa familiar; angiogénesis retiniana; esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; inversión del sexo XX; regresión y virilización del conducto de Müller; síndrome de SERKAL; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onquio-dérmica; diabetes tipo 2; obesidad; obesidad de inicio temprano; una nefropatía, tal como una nefropatía asociada al VIH; enfermedad coronaria temprana; defectos de densidad ósea; síndrome de tetra-amelia; malformación entre manos y pies; duplicación caudal; síndrome de Fuhrmann; displasia odonto-onquio-dérmica; displasia esquelética; hipoplasia dérmica focal; anoniquia autosómica recesiva; o defectos del tubo neural.

25  
30