

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 379**

15 Folleto corregido: T3

Texto afectado: Descripción

48 Fecha de publicación de la corrección: 05.01.2018

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA CORREGIDA

T9

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/EP2012/076275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12812237 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2794604**

54 Título: **Nuevas dihidropirimidinoisoquinolinonas y sus composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos inflamatorios**

30 Prioridad:
22.12.2011 US 201161578979 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2017

73 Titular/es:
**GALAPAGOS NV (100.0%)
Generaal De Wittelaan L11/A3
2800 Mechelen, BE**

72 Inventor/es:
**LABÉGUÈRE, FRÉDÉRIC GILBERT;
NEWSOME, GREGORY JOHN ROBERT;
ALVEY, LUKE JONATHAN;
SANIÈRE, LAURENT RAYMOND MAURICE y
FLETCHER, STEPHEN ROBERT**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 643 379 T9

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

Nuevas dihidropirimidinoisoquinolinonas y sus composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos inflamatorios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere nuevos compuestos que antagonizan GPR84, un receptor acoplado a proteína G que está involucrado en las afecciones inflamatorias.

La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para la prevención y/o tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias mediante la administración de un compuesto de la invención.

Antecedentes de la invención

GPR84 se aisló recientemente y se caracterizó a partir de células B humanas (Wittenberger et al., 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) como resultado de una estrategia de minería de datos de marca de secuencia expresada, y también usando un método de reacción en cadena polimerasa-transcriptasa inversa de cebador degenerado (RT-PCR) con el objetivo de identificar nuevos receptores de quimioquinas expresados en neutrófilos (Yousefi S et al. 2001 J Leukoc Biol; 69, 1045-52).

GPR84 (también conocido como EX33) permaneció un GPCR huérfano hasta la identificación de FFA de cadena media con longitudes de cadena de carbono de 9-14 como ligandos para este receptor (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). Se describió que GPR84 es activado por ácido cáprico (C10: 0), ácido undecanoico (C11: 0) y ácido láurico (C12: 0) con potencias de 5 μ M, 9 μ M y 11 μ M, respectivamente. También se describió que dos moléculas pequeñas tenían cierta actividad agonista de GPR84: 3,3'-di-indolilmetano (DIM) (Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) y embelina (WO 2007/027661).

Se ha demostrado que la expresión de GPR84 se expresa en células inmunitarias al menos, aunque sin limitación, en leucocitos polimorfonucleares (PMN), neutrófilos, monocitos, células T, células B. Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi et al., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO2007/027661 A2). Se midieron niveles más altos de GPR84 en neutrófilos y eosinófilos que en las células T y células B. Se demostró que la expresión de GPR84 en tejidos puede cumplir un papel en la propagación de la respuesta inflamatoria tal como pulmón, bazo, médula ósea.

Por ejemplo, en una revisión reciente, Du Bois informó sobre el estado actual de los terapias para las enfermedades intersticiales pulmonares, tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Hay casi 300 causas de daño o inflamación distintas de la enfermedad pulmonar intersticial que pueden producir cicatrices pulmonares difusas, y muy probablemente las etapas iniciales de la patología del IPF que involucran inflamación (Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129), y se pueden usar ventajosamente terapias de combinación que implican el tratamiento antiinflamatorio.

40 La expresión de GPR84 estaba altamente regulada por aumento en monocitos/macrófagos después de la estimulación con LPS (Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

Los ratones knock-out GPR84 (KO) son viables e indistinguibles de los controles de camada de tipo salvaje (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Se informa que la proliferación de células T y B en respuesta a varios mitógenos que es normal en ratones deficientes en GPR84 (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Las células T diferenciadas T auxiliares 2 (Th2) de GPR84 KO secretaron niveles más altos de IL4, IL5, IL13, las 3 citoquinas Th2 principales, en comparación con los controles de camada de tipo salvaje. Por el contrario, la producción de la citoquina Th1, INF γ , fue similar en células T diferenciadas Th1 de GPR84 KO y camada de tipo salvaje (Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Además, el ácido cáprico, ácido undecanoico y ácido láurico aumentaron de forma dependiente de la dosis la secreción de la subunidad p40 de la interleuquina-12 (IL-12 p40) a partir de células tipo macrófago murino RAW264.7 estimuladas con LPS. La citoquina pro-inflamatoria IL-12 cumple un papel fundamental en la promoción de la inmunidad mediada por células para erradicar los patógenos mediante la inducción y el mantenimiento de respuestas T auxiliar 1 (Th1) y la inhibición de las respuestas T auxiliar 2 (Th2). Los FFA de cadena media, a través de sus acciones directas en GPR84, pueden afectar el equilibrio Th1/Th2.

Berry et al. identificaron un motivo distintivo transcripcional del gen 393 de sangre entera para la tuberculosis activa (TB) (Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979). GPR84 fue parte de este motivo distintivo transcripcional del gen 393 para la TB activa, lo que indica un papel potencial de GPR84 en las enfermedades infecciosas.

5 La expresión de GPR84 también se describió en microglia, las células efectoras inmunitarias primarias del sistema nervioso central (SNC) de origen mielóide-monocítico (Bouchard et al., 2007, Glia, 55: 790-800). Como se observó en células inmunitarias periféricas, la expresión de GPR84 en la microglia fue altamente inducible en afecciones inflamatorias tales como tratamiento con TNF α e IL1, pero también notablemente endotoxemia y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), lo que sugiere un papel en procesos neuroinflamatorios. Estos resultados sugieren que GPR84 puede ser regulador por aumento en el SNC no solo durante la endotoxemia y la esclerosis múltiple, sino también en todas las condiciones neurológicas en las que se producen citoquinas proinflamatorias de TNF α o IL1b, incluyendo lesión cerebral, infección, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (PD).

15 La expresión de GPR84 también se observó en adipocitos y se demostró que está potenciada por estímulos inflamatorios (Nagasaki et al., 2012). Los resultados sugieren que GPR84 emerge en los adipocitos en respuesta al TNF α a partir de macrófagos infiltrantes y exagera el ciclo vicioso entre adiposidad y diabetes, y por lo tanto la inhibición de la actividad GPR84 puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas.

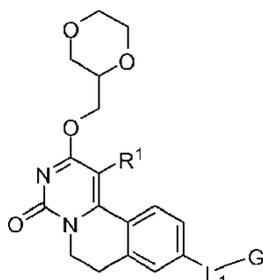
20 Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos compuestos, procesos para su preparación y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

Compendio de la invención

25 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de dihidropirimidinoisoquinolinona que antagonizan GPR84, y que son potencialmente útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

35 La presente invención también proporciona métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

40 Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se describe un compuesto de la invención que tiene una fórmula la:



1a

en donde

R¹ es H, Me o halo;

L₁ está ausente o es -O-, -S- o -NR^{4a};

45 G es

R^2 ,

-W-L₂-R², o

-W-L₃-R³;

W es alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄ que tiene un enlace doble o alquinileno C₂₋₄ que tiene un enlace triple;

5 L₂ está ausente o es -O-;

R² es

- H,
 - alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de
 - OH,
 - 10 ◦ halo,
 - CN,
 - alcoxi C₁₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₇,
 - 15 ◦ heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O,
 - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, y
 - fenilo,
 - cicloalquilenilo C₄₋₇ que comprende un enlace doble,
 - 20 • heterocicloalquilenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S,
 - cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁵ seleccionados de modo independiente,
 - 25 • heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente,
 - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, o
 - 30 • arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁶ seleccionados de modo independiente;
- L₃ es -NR^{4b}-;
- R³ es
- alquilo C₁₋₄ sustituido con
 - arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, o
 - 35 ◦ heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente,
 - 40 • heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, o

- arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente; Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇; R⁵ es oxo o R⁶;
- R⁶ es
- 5
 - OH,
 - halo,
 - -NO₂,
 - alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
- 10
 - alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
 - cicloalquilo C₃₋₇,
 - -C(=O)OR⁸,
 - -C(=O)NR⁹R¹⁰,
- 15
 - -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄,
 - -CN,
 - fenilo,
 - -O-fenilo,
- 20
 - heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, o
 - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; opcionalmente sustituido con uno o varios alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo y -C(=O)OR¹¹ seleccionados de modo independiente;
- R⁷ es alquilo C₁₋₄ o halo, y
- 25
 - cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. Además, un compuesto de la presente invención útil en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento descritos en la presente, es farmacéuticamente aceptable según se prepara y utiliza. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente otros ingredientes activos adecuados para su uso en combinación con un compuesto de la invención.

En otro aspecto de la invención, esta invención proporciona nuevos compuestos de la invención para uso en terapia.

En un aspecto adicional de la invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero susceptible a o afectado con afección de las enumeradas en la presente, y particularmente, la afección que puede estar asociada con la actividad aberrante de GPR84 y/o la expresión de GPR84 aberrante y/o una distribución aberrante de GPR84, por ejemplo afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, tal método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en al presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada de las enumeradas en la presente, particularmente, tales afecciones que pueden estar asociadas con la actividad aberrante de GPR84 y/o la expresión de GPR84 aberrante y/o una

distribución aberrante de GPR84, tal como, afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, tal método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto de la invención, con protocolos y vías de síntesis representativos que se describen en la presente.

Por consiguiente, es un objeto principal de esta invención proporcionar un compuesto de la invención, que puede modificar la actividad de GPR84 y así prevenir o tratar cualquier afección que pueda relacionada causalmente con esta.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un compuesto de la invención que pueda tratar o aliviar afecciones o enfermedades o sus síntomas, tales como afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, que pueden relacionar causalmente con la actividad y/o expresión y/o distribución de GPR84.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento o prevención de una variedad de estados de enfermedad, que incluyen las enfermedades asociadas con la actividad aberrante de GPR84 y/o expresión de GPR84 aberrante y/o distribución de GPR84 aberrante tales como afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la siguiente descripción detallada.

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Se considera que los siguientes términos tienen los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También se debe entender que cuando se describe en la presente cualquiera de los restos definidos más adelante puede estar sustituido con una diversidad de sustituyentes, y se considera que las respectivas definiciones incluyen tales restos sustituidos dentro de su alcance como se expone a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término 'sustituido' se define como se indica a continuación. Además se debe entender que los términos 'grupos' y 'radicales' se pueden considerar intercambiables cuando se usan en la presente.

Los artículos 'un' y 'una' se pueden usar en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, 'un análogo' significa un análogo o más de un análogo.

'Alquilo' significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Los grupos alquilo particulares tienen 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o varios grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y 1,2-dimetilbutilo. Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Alquilenos' se refiere a grupos radicales alcano divalentes que tienen la cantidad de átomos de carbono especificados, en particular 1 a 6 átomos de carbono y más en particular, 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por medio de grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH(CH₃)-CH₂-), y similares.

'Alquilenos' se refiere a grupos de radicales alqueno divalentes que tienen la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de enlaces dobles especificadas, en particular 2 a 6 átomos de carbono y más en particular, 2 a 4 átomos

de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por grupos tales como $\text{CH}=\text{CH}$ -, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)$ - y $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ -.

5 'Alquinileno' se refiere a grupos de radicales alquino divalentes que tiene una cantidad de átomos de carbono y la cantidad de enlaces triples especificadas, en particular 2 a 6 átomos de carbono y más en particular, 2 a 4 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica por grupos tales como $-\text{C}\equiv\text{C}$ -, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$ - y $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}$ -.

10 'Alcoxi' se refiere al grupo O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene la cantidad de átomos de carbono especificada. En particular, el término se refiere al grupo -O-alquilo C_1 - C_6 . Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con 1 a 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Amino' se refiere al radical $-\text{NH}_2$.

15 'Ariilo' se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado por remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de un sistema de anillos aromáticos principal. En particular, el ariilo se refiere a una estructura de anillos aromáticos, monocíclicos o policíclicos que incluyen la cantidad de miembros del anillo especificada. Los grupos ariilo particulares tienen de 6 a 10 miembros del anillo. Cuando el grupo ariilo es un sistema de anillos monocíclicos, contiene preferiblemente 6 átomos de carbono. Los grupos ariilo particulares incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

'Carboxi' se refiere al radical $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

20 'Cicloalquilo' se refiere a grupos hidrocarbilo no aromáticos cíclicos que tienen la cantidad de átomos de carbono especificada. Los grupos cicloalquilo particulares tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Estos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillos simples tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

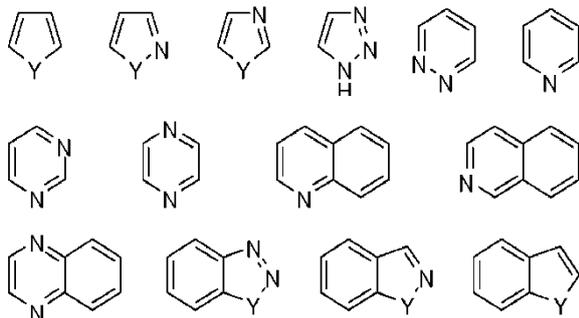
'Ciano' se refiere al radical $-\text{CN}$.

25 'Halo' o 'halógeno' se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son fluoro o cloro.

30 'Hetero' cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o varios átomos de carbono en el compuesto o grupo fueron reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos con anterioridad tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, ariilo, por ejemplo heteroarilo, y similares que tienen de 1 a 5 y en particular, de 1 a 3 heteroátomos.

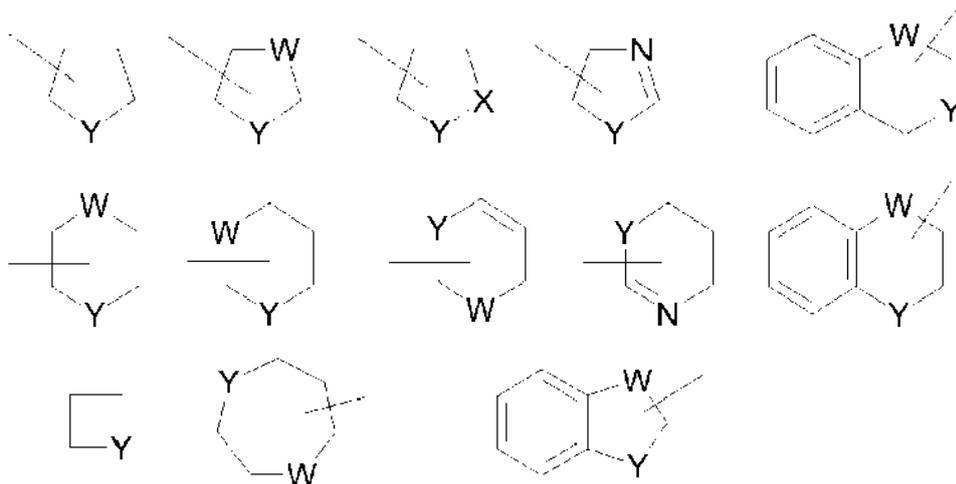
35 'Heteroarilo' significa una estructura de anillos aromáticos, monocíclicos o policíclicos que incluye uno o varios heteroátomos y la cantidad de miembros del anillo especificada. Los grupos heteroarilo particulares tienen 5 a 10 miembros del anillo o 5 a 6 miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada por anillos de cinco o seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de otro ejemplo, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos normalmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más normalmente, hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o de pirrol. En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, pero sin limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, imidazotiazol y imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero sin limitación, grupos benzfurano, benztiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopirimidina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros incluyen, pero sin limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, 55 quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



5 en donde cada Y se selecciona de $>C=O$, NH, O y S.

Como se usa en la presente, el término 'heterocicloalquilo' se refiere a un anillo y/o anillos no aromáticos heterocíclicos estables que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, fusionados, en donde el grupo contiene la cantidad de miembros del anillo especificada. Los grupos heterocicloalquilo particulares tienen 4-10 miembros del anillo o 5 a 7 miembros del anillo o 5 a 6 miembros del anillo. El grupo heterocicloalquilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada por anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, a modo de otro ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos normalmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más normalmente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo. En una realización, el anillo heterocicloalquilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Un sistema de anillos heterocíclicos fusionados puede incluir anillos carbocíclicos y necesitan incluir únicamente un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidropirano), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (en particular tiomorfolina). Otros ejemplos más incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquilpiperidinas tales como N-metilpiperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona de CH_2 , NH, O y S; y cada Y se selecciona de NH, O, CO, SO_2 y S.

30 'Hidroxi' se refiere al radical -OH.

'Nitro' se refiere al radical $-NO_2$.

'Sustituido' se refiere a un grupo, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno, de modo independiente, con el mismo o con diferentes sustituyentes.

'Tiol' se refiere al grupo -SH.

'Tioalcoxi' se refiere al grupo $-SR^{10}$ donde R^{10} es un grupo alquilo con la cantidad de átomos de carbono especificada. En particular, los grupos tioalcoxi donde R^{10} es un alquilo C_1-C_6 . Los grupos tioalcoxi particulares son tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, tioisopropoxi, n-tiobutoxi, ter-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi y 1,2-dimetiltiobutoxi. Los grupos tioalcoxi particulares son tioalcoxi inferior, es decir, con 1 a 6 átomos de carbono. Otros grupos tioalcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término 'sustituido con uno o varios' se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En una realización, se refiere a uno a tres sustituyentes. En otras realizaciones, se refiere a uno o dos sustituyentes. En otra realización más, se refiere a un sustituyente.

Un experto en la técnica de síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente factible, ya sea aromático o no aromático, está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia regulatoria del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales son no tóxicas, pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de base. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido ter-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales además incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término 'catión farmacéuticamente aceptable' se refiere a un contraión catiónico iónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican con cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

Los 'profármacos' se refieren a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Tales ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de ésteres de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfina y similares.

'Solvato' se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un solvente, usualmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético, y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina y puede estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

'Sujeto' incluye a los seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente.

Por 'cantidad efectiva' se entiende la cantidad de compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La 'cantidad efectiva' puede variar de acuerdo con el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto para tratar.

'Prevención' o 'prevenir' se refiere a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la enfermedad, o predispuestos a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad).

5 El término 'profilaxis' está relacionado con la 'prevención', y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, más que tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de las medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalarios con riesgo de trombosis, debida, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente antipalúdico tal como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer la malaria es alto.

10 'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, extensión o gravedad de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a la mejora de al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En una realización adicional, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a retardar la progresión de la enfermedad.

15 Como se usa en la presente, el término 'afecciones inflamatorias' se refiere al grupo de afecciones que incluyen, artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, vasculitis, psoriasis, gota, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, rinitis) enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), y estados de enfermedad producidos por endotoxina (por ejemplo, complicaciones después de cirugía de bypass o estados endotoxínicos crónicos que contribuyen a, por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica). Particularmente el término se refiere a artritis reumatoidea, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma) y enfermedades inflamatorias intestinales.

20 Como se usa en la presente, el término 'enfermedades infecciosas' se refiere a enfermedades infecciosas bacterianas e incluye, pero sin limitación, afecciones tales como sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), gastritis, enteritis, enterocolitis, tuberculosis y otras infecciones que implican, por ejemplo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella o enterobacterias.

25 Como se usa en la presente el término 'enfermedades autoinmunes' se refiere al grupo de enfermedades que incluyen enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (incluyendo afecciones tales como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)), psoriasis, asma (por ejemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma de polvo, asma infantil), particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo, asma tardío e hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluyen asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con ella, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosa, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. En particular, el término se refiere a EPOC, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal.

30 Como se usa en la presente, la expresión 'enfermedad endocrina y/o metabólica' se refiere al grupo de afecciones que implican la sobre-producción o la subproducción de ciertas hormonas corporales, mientras que los trastornos metabólicos afectan la capacidad del cuerpo para procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos endocrinos incluyen hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (que incluyen síndrome de Cushing y enfermedad de Addison) y disfunción ovárica (que incluye síndrome del ovario poliquístico), entre otros. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

35 Como se usa en la presente, el término 'enfermedades que implican deterioro de las funciones de las células inmunitarias' incluye afecciones con síntomas tales como infecciones virales y bacterianas recurrentes y prolongadas, y recuperación lenta. Otros síntomas invisibles pueden ser la incapacidad para matar parásitos, levaduras y patógenos bacterianos en los intestinos o en todo el cuerpo.

40 Como se usa en la presente, el término 'afecciones neuroinflamatorias' se refiere a enfermedades o trastornos caracterizados por déficits neurológicos abruptos asociados con inflamación, desmielinización y daño axonal, e incluye pero sin limitación afecciones tales como síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomiелitis autoinmune.

45 Se entiende que los 'compuestos de la invención' y expresiones equivalentes abarcan los compuestos de fórmula, como se describe en la presente, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, los hidratos y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto así lo permita. De manera similar, la referencia a los intermedios, independientemente de que se reivindicuen o no ellos mismos, se entiende que abarca sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

50

Cuando se hace referencia en la presente a rangos, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C₁₋₆, la cita de un rango se debe considerar una representación de cada miembro de dicho rango.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácido como de derivados de ácido, pero en la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en el organismo de mamífero (ver Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por la reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos laterales de los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcoxycarbonil)oxi)alquilo. Particularmente, tales profármacos son los alquilo C₁ a C₈, y arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, de los compuestos de la invención.

Como se usa en la presente, el término 'variante isotópica' se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una 'variante isotópica' de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radiactivos, tales como por ejemplo, deuterio (²H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N), o similares. Se comprenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de manera que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, cualquier carbono puede ser ¹³C o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N, y que la presencia y la colocación de tales átomos se puede determinar dentro de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, donde los compuestos resultantes se pueden usar para estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección rápidos. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, y pueden ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Se considera que todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionadas en la presente, radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la invención.

También se debe entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan 'diastereómeros' y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y está descrito por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina 'mezcla racémica'.

Los 'tautómeros' se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y electrones. En consecuencia, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro de fenilnitrometano, que se forman igualmente por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos se pueden producir como (R) - o (S) -estereoisómeros individuales o como mezclas de estos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o designación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de estos. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

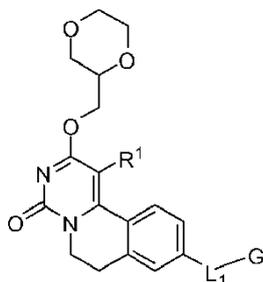
Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

LOS COMPUESTOS

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que antagonizan GPR84 y que pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

10 La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y métodos para tratar enfermedades que involucran afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias mediante la administración de un compuesto de la invención. Un compuesto de la invención es un inhibidor de GPR84.

15 Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, se describe un compuesto de la invención que tiene una fórmula la:



1a

en donde

R¹ es H, Me o halo;

20 L₁ está ausente o es -O-, -S- o -NR^{4a}-;

G es

R²,

-W-L₂-R², o

-W-L₃-R³;

25 W es alquileo C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄ que tiene un enlace doble o alquinileno C₂₋₄ que tiene un enlace triple;

L₂ está ausente o es -O-;

R² es

- H,
- alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de

- 30
- OH,
 - halo,
 - CN,
 - alcoxi C₁₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₇,

- 35
- heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O,

- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, y
- fenilo,
- cicloalqueno C_{4-7} que comprende un enlace doble,
- 5 • heterocicloalqueno de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S,
- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 seleccionados de modo independiente,
- 10 • heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados de modo independiente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados de modo independiente, o
- 15 • arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^6 seleccionados de modo independiente;
 L_3 es $-NR^{4b}$;
 R^3 es
- alquilo C_{1-4} sustituido con
 - arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente, o
 - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente,
- 20
- 25 • heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente, o
- arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente;
 Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^5 es oxo o R^6 ;
- 30 R^6 es
- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- 35 • alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
- alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
- cicloalquilo C_{3-7} ,
- $-C(=O)OR^8$,
- 40 • $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} ,

- -CN,
- fenilo,
- -O-fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, o
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; opcionalmente sustituido con uno o varios alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo y -C(=O)OR¹¹ seleccionados de modo independiente;

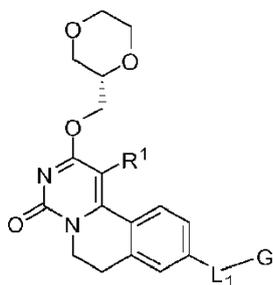
5

R⁷ es alquilo C₁₋₄ o halo; y

10

cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄.

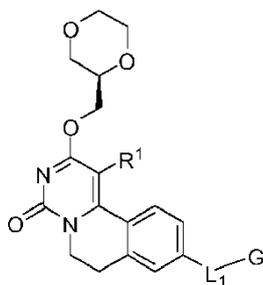
En otra realización, se describe un compuesto de la invención que tiene una fórmula Ib:



Ib

en donde R¹, L₁ y G son como se describió previamente.

En otra realización más, se describe un compuesto de la invención que tiene una fórmula Ic:



Ic

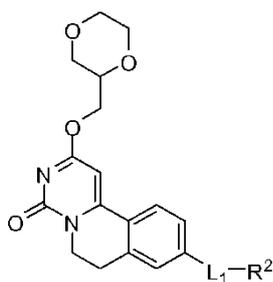
15

en donde R¹, L₁ y G son como se describió previamente.

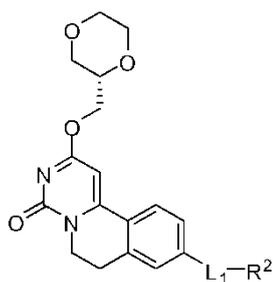
En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Ia, Ib o Ic, en donde R¹ es Me, F o Cl.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Ia, Ib o Ic, en donde R¹ es H.

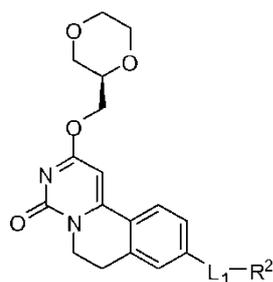
En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula IIa, IIb o IIc:



IIa



IIb

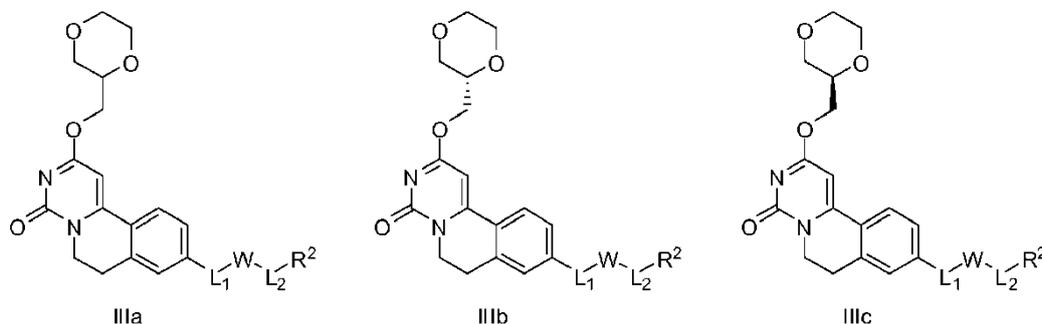


IIc

20

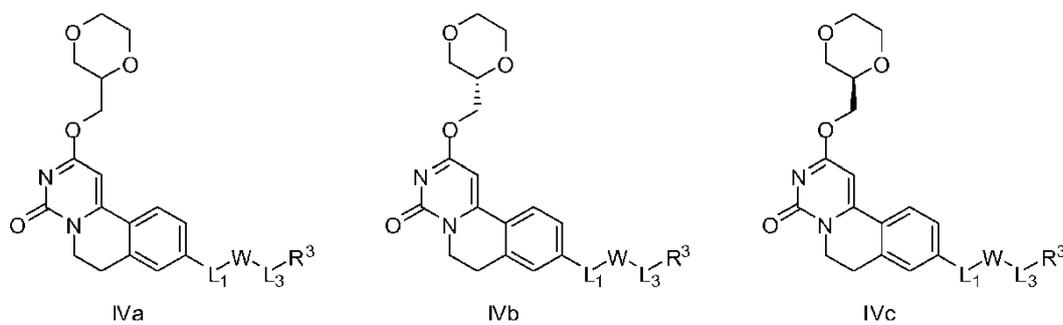
en donde L_1 y R^2 son como se describió previamente.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



en donde L_1 , W, L_2 y R^2 son como se describió previamente.

5 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula IVa, IVb o IVc:



en donde L_1 , W, L_3 y R^3 son como se describió previamente.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IVc, en donde L_1 está ausente o es -O-. En una realización preferida, L_1 está ausente.

10 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IVc, en donde L_1 es $-NR^{4a}$, en donde R^{4a} es como se describió previamente. En una realización preferida, R^{4a} es H, Me, Et o ciclopropilo. En una realización de mayor preferencia, R^{4a} es H.

15 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquileo C_{1-4} . En una realización preferida, W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-CH_2-$.

20 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquilenilo C_{2-4} que tiene un enlace doble. En una realización preferida, W es $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH=CH-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-CH=CH-$.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquínilo C_{2-4} que tiene un enlace triple. En una realización preferida, W es $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-C\equiv C-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-C\equiv C-$.

25 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_2 está ausente. En otra realización, L_2 es -O-.

30 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 está ausente o es -O-, W es alquileo C_{1-4} ; y L_2 y R^2 son como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-$. En otra realización preferida, W es $-CH_2-CH_2-$.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 está ausente o es -O-, W es alquilenilo C_{2-4} que tiene un enlace doble; y L_2 y R^2 son como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH=CH-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-CH=CH-$.

En otra realización más, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 está ausente, W es alquinileno C_{2-4} que tiene un enlace triple; y L_2 y R^2 son como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-C=C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-C\equiv C-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-C\equiv C-$.

- 5 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquilenilo C_{1-4} ; y R^2 es como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-CH_2-$.

- 10 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquilenilo C_{2-4} que tiene un enlace doble; y R^2 es como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-CH=CH-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-CH=CH-$.

- 15 En otra realización más, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquinileno C_{2-4} que tiene un enlace triple; y R^2 es como se describió previamente. En una realización preferida, W es $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$. En una realización de mayor preferencia, W es $-C\equiv C-$. En otra realización de mayor preferencia, W es $-CH_2-C\equiv C-$.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es H.

- 20 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo C_{1-8} . En una realización preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu. En una realización de mayor preferencia, R^2 es Me, Et, *i*-Pr o *t*-Bu. En una realización de mayor preferencia, R^2 es *t*-Bu.

- 25 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con uno a tres grupos seleccionados de OH, halo, CN, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo. En una realización preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con uno a tres grupos seleccionados de OH, halo, CN, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo. En otra realización preferida, es alquilo C_{1-8} sustituido con uno a tres grupos seleccionados de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrololilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una realización de mayor preferencia, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con uno a tres grupos seleccionados de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrololilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo.

- 35 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo C_{1-8} sustituido con un grupo seleccionado de OH, halo, CN, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo. En una realización preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con un grupo seleccionado de OH, halo, CN, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo. En otra realización preferida, es alquilo C_{1-8} sustituido con un grupo seleccionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrololilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una realización de mayor preferencia, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con un grupo seleccionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrololilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una realización de máxima preferencia, R^2 es $-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)-C_2H_5$, $-CH(OH)-C_3H_7$, $-C(OH)(C_2H_5)_2$, $-C(OH)H-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH(OCH_3)-CH_3$, $-C(OCH_3)H-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -ciclopentilo, $-CH_2$ -oxetanilo, $-CH_2$ -tetrahidrofuranilo o $-CH_2$ -tetrahidropiranilo.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es cicloalquilenilo C_{4-7} que comprende un enlace doble. En una realización preferida, R^2 es ciclohexenilo.

- 55 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es heterocicloalquilenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S. En una realización preferida, R^2 es dihidropiranilo.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización preferida, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización de mayor preferencia, R² es ciclopropilo.

5 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo R⁵. En una realización de mayor preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵. En otra realización de mayor preferencia, R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es oxo o R⁶ en donde R⁶ se selecciona de OH o alquilo C₁₋₆. En una realización de máxima preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es oxo o R⁶ en donde R⁶ se selecciona de OH o alquilo C₁₋₆. En otra realización de máxima preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es R⁶ y R⁶ se selecciona de OH.

15 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, en donde R² es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O. En una realización preferida, R² es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo.

20 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, R² es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O sustituido con un grupo R⁵. En una realización de mayor preferencia, R² es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ se selecciona de oxo o R⁶, en donde R⁶ se selecciona de OH y alquilo C₁₋₆. En otra realización de mayor preferencia, R² es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵. En una realización de máxima preferencia, R² es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ se selecciona de oxo o R⁶ en donde R⁶ se selecciona de OH y alquilo C₁₋₆.

30 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O. En una realización preferida, R² es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

35 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno a tres grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización de mayor preferencia, R² es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En otra realización de mayor preferencia, R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada R⁶ se selecciona, de modo independiente, de OH, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o varios halo, alcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S y fenilo. En la realización de máxima preferencia, R² es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada R⁶ se selecciona, de modo independiente, de OH, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o varios halo, alcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S y fenilo.

50 En otra realización de máxima preferencia, R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada R⁶ se selecciona, de modo independiente, de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o fenilo. En otra realización de máxima preferencia, R² es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada R⁶ se selecciona, de modo independiente, de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo.

55 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, R² es arilo C₆₋₁₀. En una realización preferida, R² es fenilo.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-IIIc, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o varios grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización de mayor preferencia, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de mayor preferencia, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización más de mayor preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt y -NHC(=O)Me. En otra realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NH₂ y -C(=O)NHMe.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde L₃ es -NR^{4b}- y R^{4b} es como se describió previamente. En una realización preferida, R^{4b} es H, Me, Et o ciclopropilo. En una realización de mayor preferencia, R^{4a} es H.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R³ es Me o Et, cada uno de los cuales está sustituido con arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente. En otra realización preferida, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente. En una realización de mayor preferencia, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo o piridilo. En una realización de mayor preferencia, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con Me, Et, F o Cl. En una realización de máxima preferencia, R³ es Me o Et, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo o piridilo. En una realización de mayor preferencia, R³ es Me o Et, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con Me, Et, F o Cl.

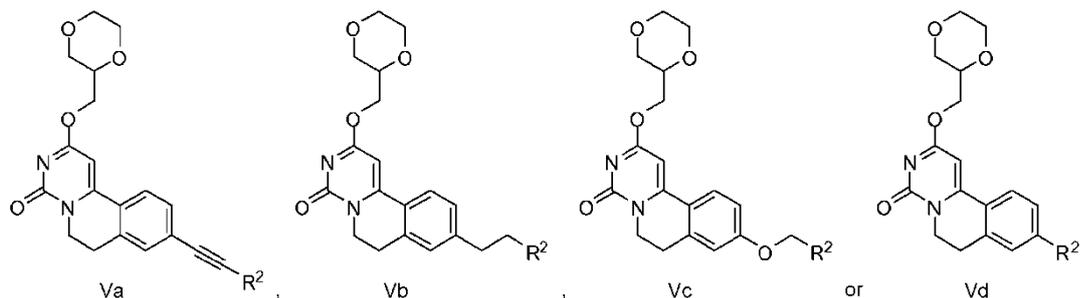
En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R³ es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O. En una realización preferida, R³ es piridilo.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R³ es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ es como se describió previamente. En una realización preferida, R³ es piridilo, sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ es como se describió previamente. En otra realización preferida, R³ es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ se selecciona de Me, Et, F y Cl. En una realización de mayor preferencia, R³ es piridilo sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ se selecciona de Me, Et, F y Cl. En una realización de máxima preferencia, R³ es piridilo sustituido con un grupo R⁷ seleccionado de Me, Et, F y Cl.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R³ es arilo C₆₋₁₀. En una realización preferida, R³ es fenilo.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con cualquiera de las fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R³ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ es como se describió previamente. En una realización preferida, R³ es fenilo, sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ es como se describió previamente. En otra realización preferida, R³ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ se selecciona de Me, Et, F y Cl. En una realización de mayor preferencia, R³ es fenilo sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁷ se selecciona de Me, Et, F y Cl. En una realización de máxima preferencia, R³ es fenilo sustituido con un grupo R⁷ seleccionado de Me, Et, F y Cl.

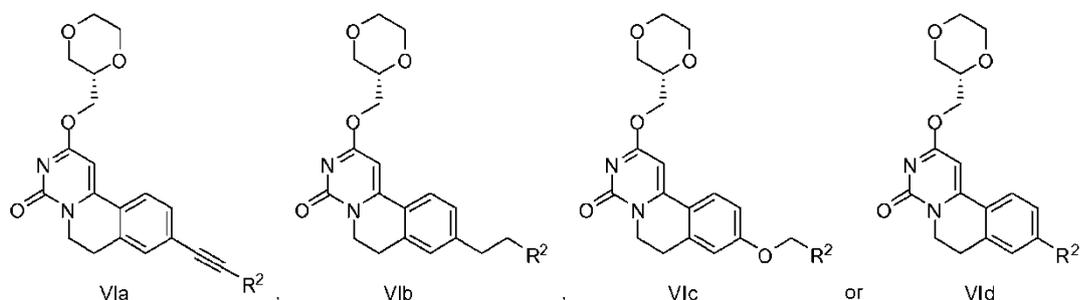
En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Va, Vb, Vc o Vd:



en donde R² es como se describió previamente.

En otra realización, el compuesto de la invención no es de acuerdo con la fórmula Va, Vb, Vc o Vd.

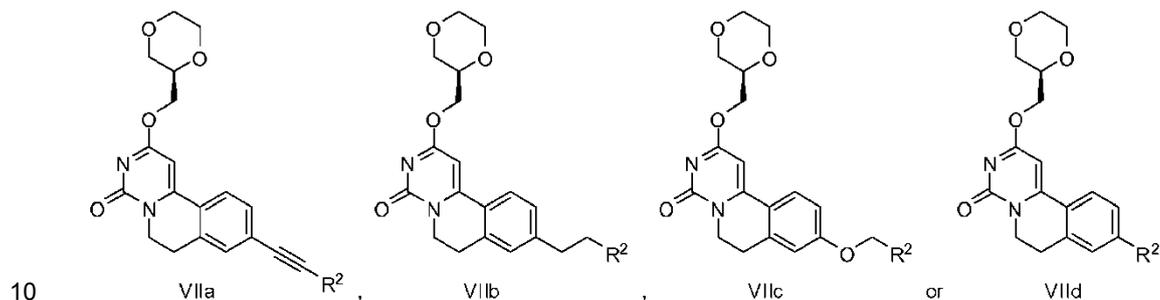
5 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula VIa, VIb, VIc o VI d:



en donde R² es como se describió previamente.

En otra realización, el compuesto de la invención no es de acuerdo con la fórmula VIa, VIb, VIc o VI d.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula VIIa, VIIb, VIIc o VIId:



en donde R² es como se describió previamente.

En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización preferida, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización de mayor preferencia, R² es ciclopropilo.

15 En una realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R² no es cicloalquilo C₃₋₇. En una realización preferida, R² no es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización de mayor preferencia, R² no es ciclopropilo.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo R⁵. En una realización de mayor preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵. En otra realización más preferida, R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es oxo o R⁶ en donde R⁶ se selecciona de OH o alquilo C₁₋₆. En una realización de máxima preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es oxo o R⁶ en donde R⁶ se selecciona de OH y alquilo C₁₋₆. En otra realización de máxima preferencia, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R⁵, en donde R⁵ es OH.

20
25

piperidinilo y fenilo. En otra realización de máxima preferencia, R² no es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada R⁶ se selecciona, de modo independiente, de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIId o VIId, en donde R² es arilo C₆₋₁₀. En una realización preferida, R² es fenilo.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Vc, Vd, Vlc o Vld, en donde R² no es arilo C₆₋₁₀. En una realización preferida, R² no es fenilo.

- 10 En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIId o VIId, en donde R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o varios grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización de mayor preferencia, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄.
- 15 En otra realización de mayor preferencia, R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización de mayor preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia, R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - y -NHC(=O)Me. En otra realización de máxima preferencia R² es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de C(=O)NH₂ y -C(=O)NHMe.

En otra realización, el compuesto de la invención es de acuerdo con la fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIId o VIId, en donde R² no es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o varios grupos R⁶ seleccionados de modo independiente. En una realización preferida, R² no es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente.

- 30 En una realización de mayor preferencia, R² no es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de mayor preferencia, R² no es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización de mayor preferencia, R² no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia, R² no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄. En otra realización de máxima preferencia R² no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - y -NHC(=O)Me. En otra realización de máxima preferencia R² no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, en donde cada grupo R⁶ se selecciona de C(=O)NH₂ y -C(=O)NHMe.

En una realización, el compuesto de la invención se selecciona de:

- 45 9-Aliloxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
 50 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
 [2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
éster ter-butílico del ácido 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-
indol-1-carboxílico,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 5 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(5-ter-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-
ona,
- 10 metilamida del ácido 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-
2-carboxílico,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 15 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 20 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,
9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 25 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 30 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inonitrilo,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 35 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,
 9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo,
 15 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,3-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo,
 9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-
 4-ona,
 25 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo,
 9-ter-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 30 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(5-ter-Butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-
 4-ona,
 35 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-
 ona,

- 9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 9-[3-(Bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-Bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-([furan-2-ilmetil]-amino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
 25 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 30 9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 35 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 9-Aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloimetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloimetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(4,4-Dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 30 9-Ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 35 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(Ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 9-(Ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

En una realización, el compuesto de la invención se selecciona de:

- 20 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, and
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

En una realización, el compuesto de la invención es 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 30 En otra realización, el compuesto de la invención no es 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

En una realización, un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto, un compuesto de la invención está presente como la base libre.

En un aspecto, un compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable.

- 35 En un aspecto un compuesto de la invención está presente como la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, un compuesto de la invención es un solvato.

En un aspecto, un compuesto de la invención es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

- 40 En determinados aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de un compuesto de la invención de acuerdo con la fórmula anterior. Los profármacos son derivados de un compuesto de la invención, que tienen grupos metabólicamente escindibles y por solvolisis o en condiciones fisiológicas, se vuelven los compuestos

de la invención, que son farmacéuticamente activos, in vivo. Estos ejemplos incluyen, pero sin limitación, derivados de éster de colina, y similares, éster de N-alquilmorfolina, y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácidas como de derivados ácidos, pero la forma ácida sensible a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en el organismo de mamífero (ver Bundgard, H. Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido principal con un alcohol apropiado o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido principal con una amina no sustituida o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos pendientes de los compuestos de esta invención son profármacos preferidos. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcocarbonil)oxi)alquilo. Son particularmente útiles el alquilo C₁ a C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo, arilo C₇-C₁₂ sustituido y ésteres de arilalquilo C₇-C₁₂ de los compuestos de la invención.

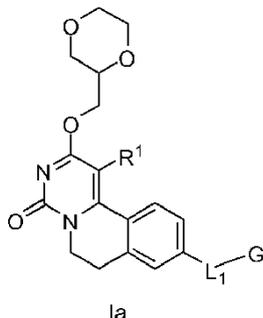
Si bien se enumeraron con anterioridad en general los grupos especificados para cada realización por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada realización en la fórmula anterior, así como otras fórmulas presentes en este documento, se selecciona de uno o varios de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. En consecuencia, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de tales realizaciones dentro de su alcance.

Si bien los grupos especificados para cada realización se enumeraron en general con anterioridad por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el que uno o varios variables (por ejemplo, grupos R) se selecciona de una o varias realizaciones de acuerdo con cualquiera de las fórmulas enumeradas con anterioridad. En consecuencia, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las realizaciones descritas dentro de su alcance.

De modo alternativo, la exclusión de una o varias de las variables especificadas de un grupo o una realización o sus combinaciones también se contempla por la presente invención.

CLÁUSULAS

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia:



en donde

30 R¹ es H, Me o halo;

L₁ está ausente o es -O-, -S- o -NR^{4a}-;

G es

R²,

-W-L₂-R², o

35 -W-L₃-R³;

W es alquileno C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄ que tiene un enlace doble o alquinileno C₂₋₄ que tiene un enlace triple;

L₂ está ausente o es -O-;

R² es

40 H,

- alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de
- OH,
 - halo,
 - CN,
- 5
- alcoxi C₁₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₇,
 - heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O,
- 10
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, y
 - fenilo,
- cicloalqueno C₄₋₇ que comprende un enlace doble,
- heterocicloalqueno de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S,
- 15
- cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁵ seleccionados de modo independiente,
- heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente,
- 20
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁶ seleccionados de modo independiente, o
- arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁶ seleccionados de modo independiente;
- L₃ es -NR^{4b}-;
- 25
- R³ es
- alquilo C₁₋₄ sustituido con
- arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente, o
 - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente,
- 30
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente,
- 35
- arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁷ seleccionados de modo independiente;
- Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;
- R⁵ es oxo o R⁶;
- R⁶ es
- OH,
- 40
- halo,
- NO₂,
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,

cicloalquilo C₃₋₇,

-C(=O)OR⁸,

5 -C(=O)NR⁹R¹⁰,

-NHC(=O)-alquilo C₁₋₄,

-CN,

fenilo,

-O-fenilo,

10 heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, o

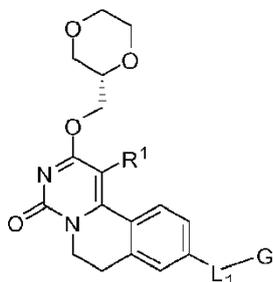
heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o varios alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo) y -C(=O)OR¹¹ seleccionados de modo independiente;

15 R⁷ es alquilo C₁₋₄ o halo; y

cada uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables o un solvatos de la sal farmacéuticamente aceptable.

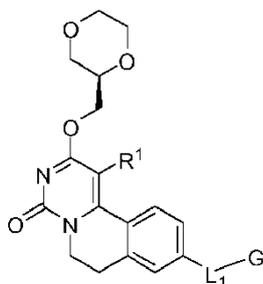
20 2. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Ib:



Ib

en donde R¹, L₁ y G son como se describió previamente.

3. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Ic:



Ic

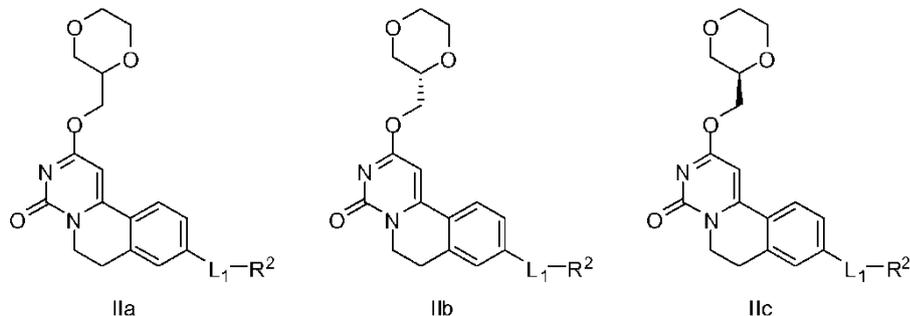
25

en donde R¹, L₁ y G son como se describió previamente.

4. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R¹ es Me, F o Cl.

5. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R^1 es H.

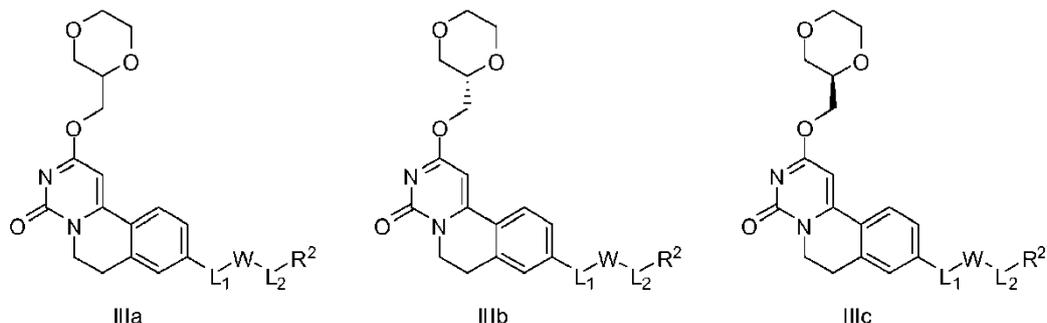
6. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula IIa, IIb o IIc:



5

en donde L_1 y R^2 son como se describe en la reivindicación 1.

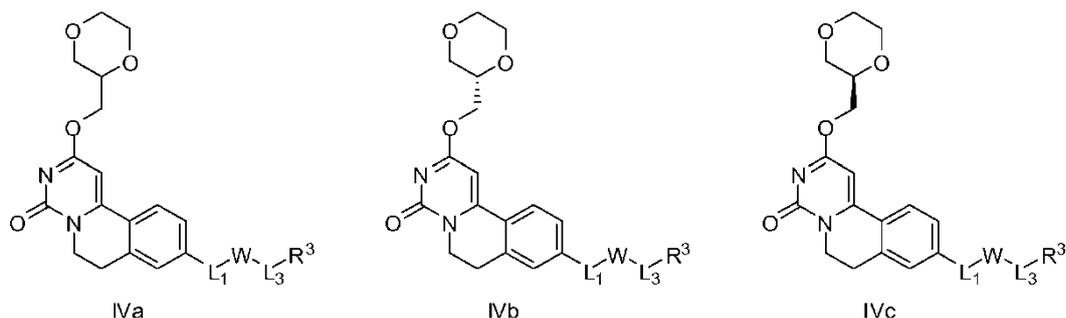
7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



10

en donde L_1 , W, L_2 y R^2 son como se describió previamente.

8. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula IVa, IVb o IVc:



15

9. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde L_1 está ausente.

10. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde L_1 es -O-.

20

11. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde L_1 es $-NR^{4a}$ - y R^{4a} es H, Me, Et o ciclopropilo.

12. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-8, en donde L_1 es $-NR^{4a}$ - y R^{4a} es H.

13. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 ó 7-11, en donde W es alquileo C₁₋₄.
14. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 13, en donde W es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(-CH₂-CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-.
- 5 15. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 14, en donde W es -CH₂-CH₂-.
16. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 ó 7-11, en donde W es alquilenilo C₂₋₄ que tiene un enlace doble.
17. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 16, en donde W es -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- o -CH=CH-CH₂.
- 10 18. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 17, en donde W es -CH=CH-.
19. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 ó 7-11, en donde W es alquinileno C₂₋₄ que tiene un enlace triple.
20. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 19, en donde W es -C≡C-, -CH₂-C≡C- o -C≡C-CH₂-.
- 15 21. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 20, en donde W es -C=C-.
22. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 ó 9-21, en donde L₂ es -O-.
23. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 ó 9-21, en donde L₂ está ausente.
- 20 24. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 ó 9-21, en donde L₁ y L₂ están ausentes y W es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-.
25. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1-5, 7 ó 9-21, en donde L₁ y L₂ están ausentes y W es -CH=CH-, -CH₂-CH=CH- o -CH=CH-CH₂-.
- 25 26. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1-5, 7 ó 9-21, en donde L₁ y L₂ están ausentes y W es -C≡C-, -CH₂-C≡C- o -C≡C-CH₂-.
27. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R² es H.
28. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R² es alquilo C₁₋₈.
- 30 29. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 28, en donde R² es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu.
30. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con un grupo seleccionado de OH, halo, CN, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo.
- 35 31. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R² es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado de OH, halo, CN, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O) y fenilo.
- 40 32. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 30, en donde R² es alquilo C₁₋₈ sustituido con un grupo seleccionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo.
- 45 33. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R² es cicloalqueno C₄₋₇ que comprende un enlace doble.
34. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 33, en donde R² es ciclohexenilo.

35. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es heterocicloalqueno de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S.
- 5 36. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 35, en donde R^2 es dihidropiraniolo.
37. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-7} .
38. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo R^5 .
- 10 39. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 38, en donde R^5 es oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH y alquilo C_{1-6} .
40. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con las cláusulas 37, 38 ó 39, en donde R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 15 41. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O.
42. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O, sustituido con un grupo R^5 .
- 20 43. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 42, en donde R^5 se selecciona de oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH y alquilo C_{1-6} .
44. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 41, 42 o 43, en donde R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo o dioxanilo.
- 25 45. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O.
46. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados de modo independiente.
- 30 47. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 46, en donde cada R^6 se selecciona, de modo independiente, de OH, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno o varios halo, alcoxi C_{1-6} , -CN, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S y fenilo.
- 35 48. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 45, 46 o 47, en donde R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.
49. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es arilo C_{6-10} .
- 40 50. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-7 ó 9-25, en donde R^2 es arilo C_{6-10} , sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados de modo independiente.
51. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 50, en donde R^6 se selecciona de halo, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -NHC(=O)-alquilo C_{1-4} y -C(=O)NR⁹R¹⁰, en donde cada R^9 y R^{10} se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C_{1-4} .
- 45 52. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 49, 50 ó 51, en donde R^2 es fenilo.
53. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde L_3 es -NR^{4b}- y R^{4b} es H, Me, Et o ciclopropilo.
54. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con fenilo o piridilo.

55. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está sustituido con Me, Et, F o Cl

56. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O.

57. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente.

58. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 57, en donde R^7 se selecciona de Me, Et, F y Cl.

59. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 56, 57 ó 58, en donde R^3 es piridilo.

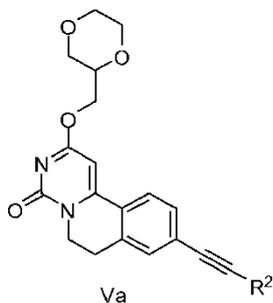
60. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es arilo C_{6-10} .

61. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es arilo C_{6-10} , sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente.

62. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 61, en donde R^7 se selecciona de Me, Et, F y Cl.

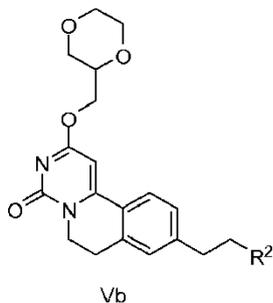
63. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 60, 61 ó 62, en donde R^3 es fenilo.

64. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Va:



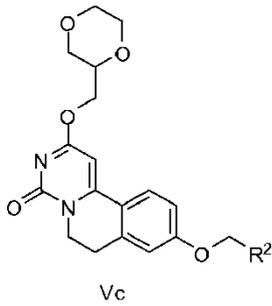
en donde R^2 es como se describió previamente.

65. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Vb:



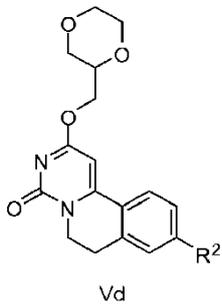
en donde R^2 es como se describió previamente.

66. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Vc:



en donde R² es como se describió previamente.

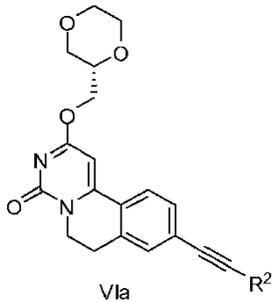
67. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula Vd:



5

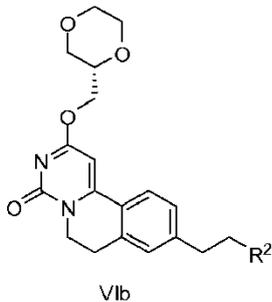
en donde R² es como se describió previamente.

68. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIa:



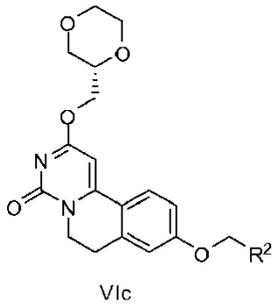
10 en donde R² es como se describió previamente.

69. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIb:



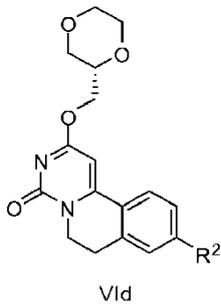
en donde R² es como se describió previamente.

15 70. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIc:



en donde R^2 es como se describió previamente.

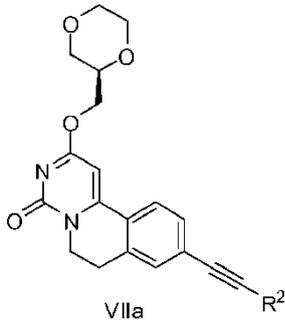
71. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIId:



5

en donde R^2 es como se describió previamente.

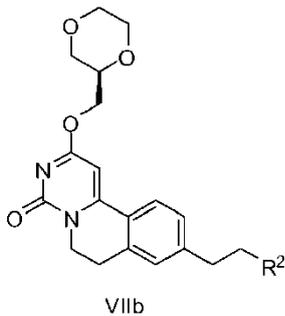
72. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIIa:



10

en donde R^2 es como se describió previamente.

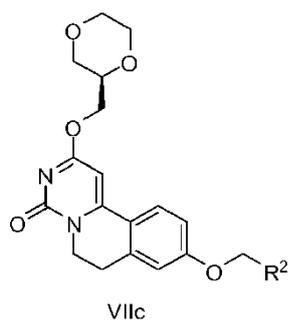
73. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIIb:



en donde R^2 es como se describió previamente.

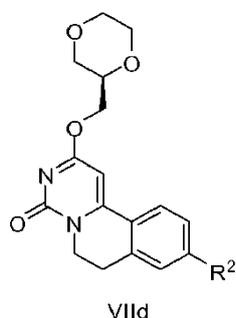
15

74. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIIf:



en donde R² es como se describió previamente.

75. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la fórmula VIId:



5

en donde R² es como se describió previamente.

76. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 64, 65, 68, 69, 72 ó 73, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇.

10 77. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 64, 65, 68, 69, 72 ó 73, en donde R² es cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo R⁵.

78. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 77, en donde R⁵ es oxo o R⁶ en donde R⁶ es OH o alquilo C₁₋₆.

79. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 76, 77 ó 78, en donde R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15 80. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 ó 75, en donde R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O.

20 81. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 ó 75, en donde R² es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente.

82. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 81, en donde R⁶ se selecciona de OH, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o varios halo, alcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S y fenilo.

25 83. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 80, 81 u 82, en donde R² es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

84. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 ó 75, en donde R² es arilo C₆₋₁₀.

30 85. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 ó 75, en donde R² es arilo C₆₋₁₀ sustituido con uno o dos grupos R⁶ seleccionados de modo independiente.

86. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 85, en donde R⁶ se selecciona de halo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NHC(=O)-alquilo C₁₋₄ y -C(=O)NR⁹R¹⁰ y cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C₁₋₄.

5 87. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 84, 85 u 86, en donde R² es fenilo.

88. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto es 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

89. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto no es 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

15 Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, se administra un compuesto de la invención en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad de un compuesto administrado realmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluye la afección para tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intraarticular, intravenosa, intramuscular, intranasal e inhalación. De acuerdo con la vía de administración deseada un compuesto de esta invención con preferencia se formula como composiciones inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches, todos para administración transdérmica.

25 Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosis unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de dosis unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas premedidas, precargadas de las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, un compuesto de la invención es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) con el resto que es varios vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosis deseada.

35 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

40 Las composiciones inyectables se basan normalmente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en tales composiciones es típicamente un componente menor, que es a menudo de aproximadamente 0,05 a 10% en peso, el resto es el portador inyectable, y similares.

45 Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento o crema tópico que contiene el ingrediente activos, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, y con más preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formulan como ungüento, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de ungüento parafínico o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o estabilidad de los ingredientes activos o la formulación.

55 También se puede administrar un compuesto de la invención mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede llevar a cabo usando un parche del tipo de reservorio o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para las composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Otros materiales así como las técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

- 5 También se puede administrar un compuesto de la invención en formas de liberación sostenida o en sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se puede añadir una menor cantidad de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla se puede formar en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de amida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se puede llenar en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de amida activo por cápsula).

20 Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede combinar, pasar a través de un tamiz U.S. de malla N.º 10 y luego se puede mezclar con una solución hecha previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Benzoato de sodio (10 mg), saborizante y colorante se pueden diluir luego con agua y añadir con agitación. Luego se puede añadir suficiente agua con agitación. Luego se puede añadir suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se puede añadir una menor cantidad de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de amida activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de la invención se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

35 Formulación 6 - Tópico

Alcohol estearílico (250 g) y petrolato blanco (250 g) se puede fundir a aproximadamente 75 °C y luego se puede añadir una mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), laurilsulfato sódico (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelto en agua (aproximadamente 370 g) y la mezcla resultante se puede agitar hasta que se congela.

40 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Un compuesto de la invención se puede usar como un agente terapéutico para el tratamiento de afecciones en mamíferos que están causalmente relacionadas o atribuibles a la actividad aberrante de GPR84 y/o expresión aberrante de GPR84 y/o distribución de GPR84 aberrante.

Por consiguiente, un compuesto y las composiciones farmacéuticas de la invención se utilizan como agentes terapéuticos para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, en mamíferos que incluyen los seres humanos.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento.

- 5 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero que tiene, o está en riesgo de tener una enfermedad descrita en la presente. En un aspecto particular, la presente invención proporciona método de tratamiento de un mamífero que tiene, o está en riesgo de tener afecciones inflamatorias por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, en mamíferos que incluyen los seres humanos.

- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias. En una realización específica, la afección inflamatoria se selecciona de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias. En una realización específica, la afección inflamatoria se selecciona de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- 20 En aspectos del método de tratamiento adicionales, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado con afecciones inflamatorias, método que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una realización específica, la afección inflamatoria se selecciona de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un mamífero que tiene, o está en riesgo de tener una enfermedad seleccionada de afecciones inflamatorias (por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

- 30 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones neuroinflamatorias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomiелitis autoinmune.

- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones neuroinflamatorias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomiелitis autoinmune.

- 40 En aspectos del método de tratamiento adicionales, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado con neuroinflamatorias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomiелitis autoinmune, tal método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

- 45 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas. En una realización específica, las enfermedades infecciosas se seleccionan de sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), gastritis, enteritis, enterocolitis, tuberculosis, y otras infecciones que involucran, por ejemplo, especies de Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, enterobacterias.

- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas. En una realización específica, las enfermedades infecciosas se seleccionan de sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), gastritis,

enteritis, enterocolitis, tuberculosis, y otras infecciones que involucran, por ejemplo, especies de Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, enterobacteria.

5 En aspectos del método de tratamiento adicionales, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado con enfermedades infecciosas, tal método comprende administrar una cantidad efectiva de a compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una realización específica, las enfermedades infecciosas se seleccionan de sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), gastritis, enteritis, enterocolitis, tuberculosis, y otras infecciones que involucran, por ejemplo, especies de Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, enterobacteria.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias. En una realización específica, las enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias se selecciona de EPOC, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedades intestinales inflamatorias.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias. En una realización específica, las enfermedades autoinmunes, y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias se selecciona de EPOC, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedades intestinales inflamatorias.

20 En aspectos del método de tratamiento adicionales, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado con enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias, tal método comprende administrar una cantidad efectiva de a compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una realización específica, las enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias se selecciona de EPOC, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedades intestinales inflamatorias.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En una realización específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se selecciona de hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (que incluye síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), disfunción ovárica (que incluye síndrome del ovario poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En una realización específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se selecciona de hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (que incluye síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), disfunción ovárica (que incluye síndrome del ovario poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

35 En aspectos del método de tratamiento adicionales, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible o afectado con enfermedades endocrinas y/o metabólicas, tal método comprende administrar una cantidad efectiva de a compuesto de la invención, o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una realización específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se seleccionan de hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas suprarrenales (que incluye síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), disfunción ovárica (que incluye síndrome del ovario poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

40 Como un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para usar como un medicamento especialmente en el tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente. También se proporciona en la presente el uso del compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

45 Un régimen particular del presente método comprende la administración a un sujeto que sufre de una afección inflamatoria, de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención durante un periodo de tiempo suficiente para reducir el nivel de inflamación en el sujeto, y con preferencia terminar, los procesos responsables de dicha inflamación. Una realización especial del método comprende la administración de una cantidad efectiva de un

compuesto de la invención a un sujeto que sufre de o es susceptible al desarrollo de una afección inflamatoria, durante un período de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, la inflamación de dicho paciente, y con preferencia terminar, los procesos responsables de dicha inflamación.

5 Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/h hasta al menos 10 mg/kg/h, todos desde aproximadamente 1 a aproximadamente 120 h y especialmente de 24 a 96 h. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg más para alcanzar niveles adecuados de estado estacionario. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

10 Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores a los obtenidos usando dosis de inyección.

15 Cuando se usa para evitar el inicio de una afección, se administrará un compuesto de la invención a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente bajo asesoramiento y supervisión de un médico, en los niveles de dosis descritos anteriormente. Los pacientes con riesgo de desarrollar una condición en particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección, o los que han sido identificados por pruebas o análisis genéticos como particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

20 A compuesto de la invención se puede administrar como el único agente activo o se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos que demuestren la misma actividad terapéutica o similar y que se determina que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. En una realización específica, la coadministración de dos (o más) agentes permite la utilización de dosis significativamente menores de cada uno, de este modo se reducen los efectos secundarios observados.

25 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria; los agentes particulares incluyen, pero sin limitación, agentes inmunorreguladores por ejemplo azatioprina, corticoides (por ejemplo prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, y piroxicam.

30 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de artritis (por ejemplo artritis reumatoide); los agentes particulares incluyen, pero sin limitación analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), esteroides, DMARDs sintéticos (por ejemplo pero sin limitación metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, y ciclosporina) DMARDs biológicos (por ejemplo pero sin limitación Infiximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Golimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab, bloqueantes de Interleuquina 1 y Abatacept).

35 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunes; los agentes particulares incluyen, pero sin limitación: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ejemplo análogos de purina), (por ejemplo, mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino, y otros), antimetabolitos (por ejemplo metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo dactinomicina antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3) Atgam® y Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ejemplo IFN-β), proteínas de unión al TNF (por ejemplo infliximab (Remicade™), etanercept (Enbrel™), adalimumab (Humira™), micofenolato, Fingolimod, y Myriocin.

40 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas; los agentes particulares incluyen, pero sin limitación antibióticos. En una realización particular, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de infecciones de cualquier órgano del cuerpo humano; los agentes particulares incluyen, pero sin limitación: aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefem, carbapenem, cefalosporinas, glicopéptidos, lincosamidas, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, agentes antimicobacterianos, así como cloranfenicol, fosfomicina, linezolida, metronidazol, mupirocina, rifamicina, tiamfenicol y tinidazol.

45 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de vasculitis, los agentes particulares incluyen, pero sin limitación esteroides (por ejemplo prednisona, prednisolona), ciclofosfamida y finalmente antibióticos en caso de infecciones cutáneas (por ejemplo cefalexina).

50 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de IPF, los agentes particulares incluyen, pero sin limitación pifrenidona y bosentano.

55 En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de asma y/o rinitis y/o EPOC; los agentes particulares incluyen, pero sin limitación: agonistas beta₂-

- adrenoceptores (por ejemplo salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalatorio o comprimidos), anticolinérgicos (por ejemplo bromuro de ipratropio), glucocorticoides (oral o inhalado), agonistas β_2 de acción prolongada (por ejemplo salmeterol, formoterol, bambuterol, y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada (por ejemplo fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo montelukast, zafirlukast y zileuton), inhibidores de la liberación del mediador (por ejemplo cromoglicato y cetotifeno), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (por ejemplo Roflumilast), reguladores biológicos de la respuesta a IgE (por ejemplo omalizumab), antihistamínicos (por ejemplo ceterizine, cinarizina, fexofenadina), y vasoconstrictores (por ejemplo oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).
- 5
- 10 En forma adicional, se puede administrar un compuesto de la invención en combinación con terapias de emergencia para asma y/o EPOC, tales terapias incluyen administración de oxígeno o heliox, salbutamol o terbutalina nebulizada (opcionalmente combinada con un anticolinérgico (por ejemplo ipratropio), esteroides sistémicos o intravenoso, por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, o hidrocortisona), salbutamol por vía intravenosa, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV o nebulizados, por ejemplo glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos inhalatorios que tienen un efecto broncodilatador (por ejemplo isoflurano, halotano, enflurano), ketamina y sulfato de magnesio intravenoso.
- 15

En una realización, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD); los agentes particulares incluyen, pero sin limitación: glucocorticoides (por ejemplo prednisona, budesonida), modificadores de la enfermedad sintéticos, agentes inmunomoduladores (por ejemplo metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes modificadores de la enfermedad biológicos, inmunomoduladores (infiximab, adalimumab, rituximab, y abatacept).

20

Por coadministración se incluye cualquier medio para suministrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para los expertos en la técnica. Aunque los dos o más agentes se pueden administrar simultáneamente en una formulación única, esto no es esencial. Los agentes se pueden administrar en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

25

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

General

30 Se puede preparar un compuesto de la invención a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), pueden usarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

35

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4a edición revisada (2006), y las referencias allí citadas.

40

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de 6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona representativa que se han enumerado anteriormente en la presente. Un compuesto de la invención se puede preparar a partir de materiales de partida y reactivos conocidos por un experto en la técnica de síntesis orgánica.

45

Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se usaron solventes anhidros comercialmente disponibles para las reacciones realizadas bajo atmósfera inerte. Se utilizaron solventes de grado reactivo en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realizó sobre un estándar de sílice (30-70 μm). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando placas de gel de sílice 60 F-254 pre-recubiertas (espesor 0,25 mm). Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Advance 400 RMN (400 MHz) o un espectrómetro Bruker Advance 300 NMR (300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de ^1H RMN se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado como referencia interna. Las multiplicidades se dan como singlete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m) y ancho (br). Los espectros de MS electroaspersión se obtuvieron en un espectrómetro LC/MS de plataforma Waters o en un LC/MSD Agilent Serie 1100. LCMS analítico: Columnas usadas, UPLC Waters Acquity BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L o UPLC Waters Acquity BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 30 mm L o Waters XBridge C18 3,5 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L. Todas los métodos están usando gradientes de

50

55

MeCN/H₂O. MeCN y H₂O contienen ácido fórmico 0,1% o NH₃ (10 mM). LCMS preparativa: Columna utilizada, Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 30 mm ID x 100 mm L. Todos los métodos están usando gradientes MeOH/H₂O o MeCN/H₂O. MeOH, MeCN y H₂O contienen ácido fórmico 0,1% o dietilamina 0,1%. Quiral analítico LC: Columna utilizada, Chiralpak IA 5 μm 250 x 4,6 mm. El calentamiento por microondas se realizó con un iniciador Biotage.

5

Tabla I: Listado de las abreviaturas usadas en la sección experimental:

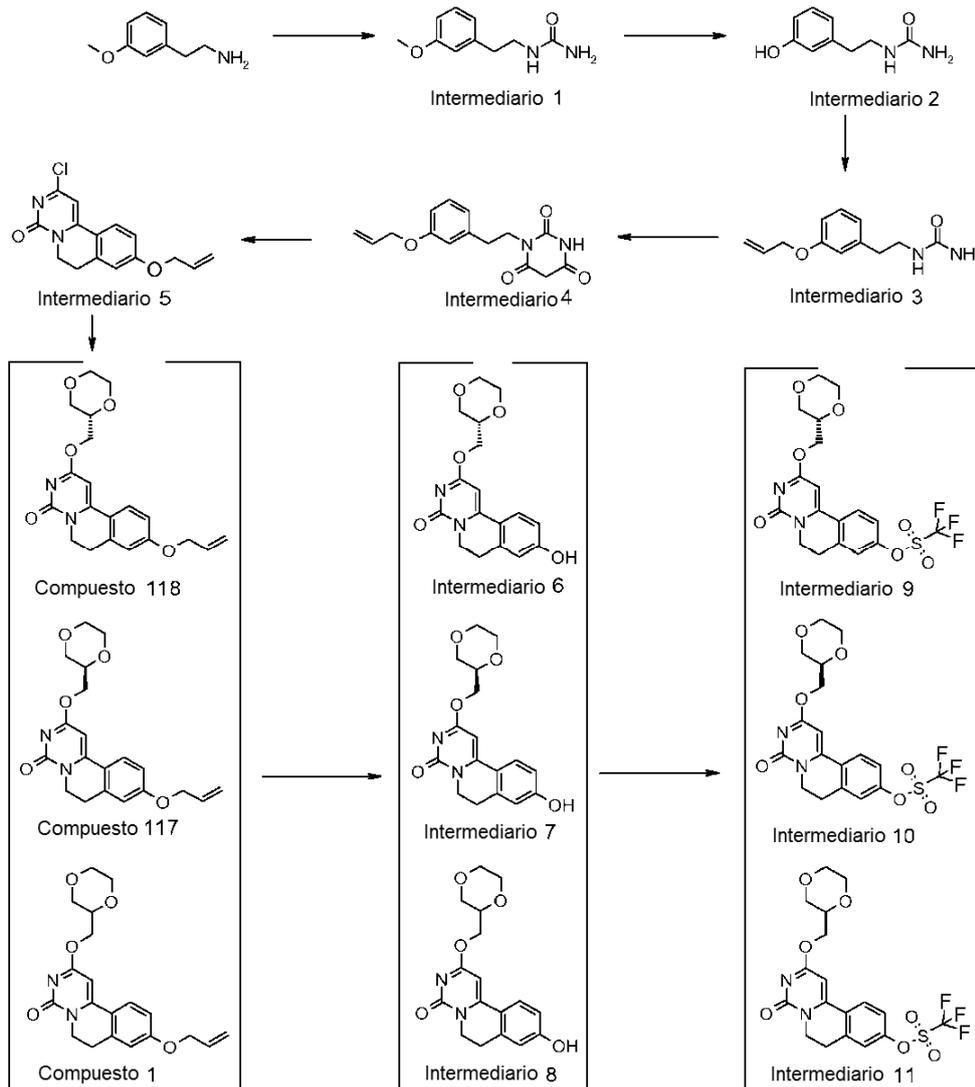
μl	microlitro		DMAP	4-dimetilaminopiridina
AcOH	ácido acético		DME	dimetoxietano
Ac.	acuoso		DMF	N,N-dimetilformamida
ATP	5'-trifosfato de adenosina		DMSO	dimetilsulfóxido
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo		DPBS	solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
Boc	ter-butiloxi-carbonilo		DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Boc ₂ O	di-ter-butyl-carbonato		EtOAc	acetato de etilo
br s	singlete amplio		Et ₂ O	éter dietílico
calc.	calculado		eq.	equivalente
cat.	cantidad catalítica		g	gramo
D	doblete		GTPγS	5'-O-[gamma-tio]trifosfato de guanosina
Dd	doblete de doblete		h	hora
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida		H	heptano
DCE	1,2-dicloroetano		HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
DCM	diclorometano		iPrOH	isopropanol
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo		iPr ₂ O	éter diisopropílico
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina		obs.	observado
KHMDS	hexametildisilazano de potasio		Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masa		Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
L	litro		Pd/C	paladio sobre carbón al 10%
M	multiplete		ppm	parte por millón
MeOH	metanol		q	cuadruplete
MeCN	acetonitrilo		rpm	revoluciones por minuto
Mel	yoduro de metilo		TA	temperatura ambiente
MEK	metiletilcetona		Rt	tiempo de retención
Mg	miligramo		RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo
Min	minuto		s	singlete
mL	mililitro		SM	material de partida

Mmol	milimol		spA	ensayo de proximidad por centelleo
MS	espectrometría de masa		SPE	extracción de fase sólida
MW	peso molecular		STAB	triacetoxiborhidruro de sodio
MW (calc)	peso molecular calculado		t	triplete
MW (obs)	peso molecular observado		TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
NADP	dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina		TEA	trietilamina
NEAA	aminoácido no esencial		TFA	ácido trifluoroacético
NMP	N-metil-2-pirrolidona		THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear		TLC	cromatografía de capa fina

MÉTODO DE SÍNTESIS GENERAL

Intermedios

5 Los intermedios para preparar los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir de acuerdo con los siguientes esquemas.



Intermedio 1: [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea

Una solución de 3-metoxifenetilamina (100 g, 661,3 mmol, 1 eq.), urea (157,3 g, 2619,0 mmol, 4 eq.), AcOH (36 mL) y HCl ac. (12 mL) en H₂O (800 mL) se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el intermedio **1**.

5 (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,82-6,77 (3H, m), 5,10 (1H, br s), 4,52 (2H, br), 3,81 (1H, s), 3,42 (2H, br t), 2,80 (2H, t)

Intermedio 2: [2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-urea

10 Una solución del intermedio 1 (72 g, 370,7 mmol) en HBr concentrado (500 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se llevó a pH básico por adición de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el intermedio **2**.

(¹H, MeOD-*d*4) δ (ppm): 7,15 (1H, t), 6,76-6,68 (3H, m), 3,40-3,36 (2H, t), 2,77-2,74 (2H, t)

Intermedio 3: [2-(3-aliloxi-fenil)-etil]-urea

15 A una solución del intermedio 2 (45 g, 249,7 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (103,5 g, 749,1 mmol, 3 eq.) en DMF anhidra (300 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de alilo (50,5 mL, 499,4 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 días, luego DMF se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el intermedio **3**.

(¹H, MeOD-*d*4) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,87-6,81 (3H, m), 6,16-6,06 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,29 (1H, dd), 4,59-4,57 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,80 (2H, t)

Intermedio 4: 1-[2-(3-aliloxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4,6-triona

20 Sodio (20,06 g, 872 mmol, 1 eq.) se disolvió en EtOH (1,4 L). Malonato de dietilo (132,4 mL, 872 mmol, 1 eq.) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El intermedio **3** (96 g, 436 mmol, 0,5 eq.) en EtOH (300 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, HCl ac. 1 N se añadió y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el intermedio **4**.

25 (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (1H, br s), 7,25 (1H, t), 6,88-6,82 (3H, m), 6,14-6,04 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,32 (1H, dd), 4,58-4,56 (2H, m), 4,13 (2H, t), 3,64 (2H, s), 2,92 (2H, t)

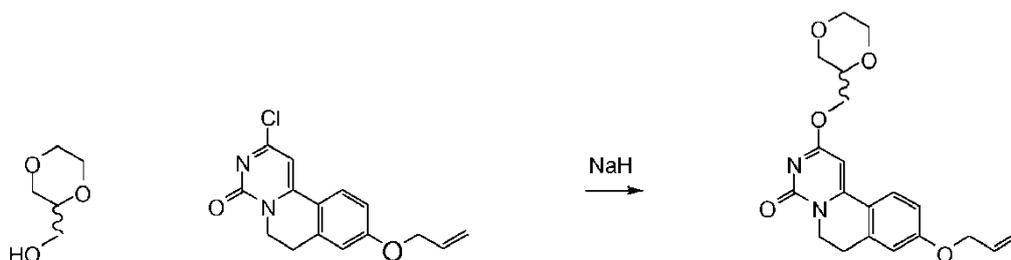
MW (calc.): 288,3; MW (obs.): 289,3 (M + 1)

Intermedio 5: 9-aliloxi-2-cloro-6,7-dihidro-pirimido[6,1-*a*]isoquinolin-4-ona

30 Una solución del intermedio **4** (20 g, 69,4 mmol, 1 eq.) en POCl₃ (150 mL) se agitó a 50 °C durante 3 días. POCl₃ se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se neutralizó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el intermedio **5**.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,71 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,71 (1H, s), 6,13-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,67-4,65 (2H, m), 4,27 (2H, t), 3,05 (2H, t)

MW (calc.): 288,7; MW (obs.): 289,3 (M+1)

Métodos generales**35 Método general A:**

40 A una solución de NaH (2 eq., 60% en aceite mineral) en DCM anhidra a 0 °C, se añade 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (2 eq.) con la quiralidad apropiada, después de 15 min, el intermedio **5** (1 eq.) se añade a 0 °C y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta completar. NH₄Cl saturado se añade a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto deseado se purifica por cromatografía flash en gel de sílice.

2-Hidroximetil-[1,4]dioxano, (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano y (S) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano son asequibles en comercios o se pueden preparar con facilidad [Young Kim et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667-2679].

Síntesis ilustrativa del método general A:

5 **Compuesto 118: 9-aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona**

Una solución de (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (56,6 g, 479 mmol, 2 eq.) y NaH (19,9 g, 479 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral) en DCM anhidra (300 mL) se agitó durante 30 min a 0 °C. El intermedio **5** (69,2 g, 240 mmol, 1 eq.) en solución en DCM anhidra (700 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Saturated NH₄Cl se añadió, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto **118**.

¹H, CDCl₃ δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,15-6,03 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,37 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,51-4,39 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,06-3,98 (1H, m), 3,92-3,47 (6H, m), 3,01 (2H, t)

Compuesto 1: 9-aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

El compuesto **1** se preparó usando el método general **A** a partir de 2-hidroximetil-[1,4]dioxano.

15 ¹H, CDCl₃ δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,11-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,35 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,491-4,40 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,02-3,99 (1H, m), 3,90-3,46 (6H, m), 3,00 (2H, t)

MW (calc.): 370,4; MW (obs.): 371,4 (M+1)

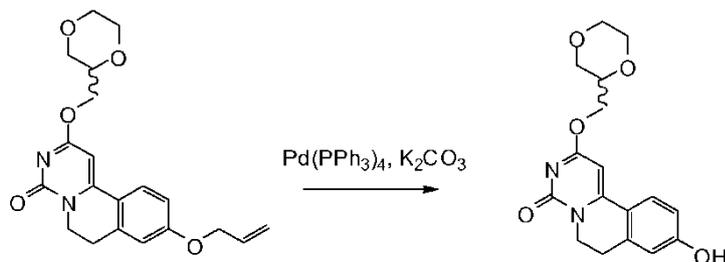
Compuesto 117: 9-allitoxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

El compuesto **117** se preparó usando el método general **A** a partir de (S) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano.

20 ¹H, CDCl₃ δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,31 (1H, s), 6,12-6,04 (1H, m), 5,49 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,50-4,42 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,04-4,00 (1H, m), 3,91-3,50 (6H, m), 3,01 (2H, t)

MW (calc.): 370,4; MW (obs.): 371,2 (M+1)

Método general B:



A una suspensión del compuesto **1**, **117** ó **118** (1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH (1/1) se añade K₂CO₃ (2 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.). La mezcla de reacción se desgasifica antes de agitar a temperatura ambiente. Después de completar, se añade agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se separa. El pH de la solución acuosa se ajusta hasta pH 1 con HCl acuoso 2 M. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca para obtener el intermedio **6**, **7** u **8**.

Síntesis ilustrativa del método general B:

Intermedio 6: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hidroxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

35 A una suspensión del compuesto **118** (31,15 g, 84,2 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH (1/1, 800 mL) se añadió K₂CO₃ (23,2 g, 138,2 mmol, 2 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (4,86 g, 4,21 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Agua (800 mL) se añadió y la capa acuosa se separó. El pH de la solución acuosa se ajusta hasta pH 1 con HCl acuoso 2 M. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el intermedio **6**.

¹H, DMSO-*d*₆ δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,25-4,23 (2H, m), 3,99 (2H, t), 3,87-3,75 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 2,91 (2H, t)

40 MW (calc.): 330,4; MW (obs.): 331,3 (M+1)

Intermedio 7: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hidroxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

El intermedio 7 se preparó usando el método general B a partir del compuesto 117.

(¹H, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,44 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m), 3,98 (2H, t), 3,87-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

5 Intermedio 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hidroxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

El intermedio 8 se preparó usando el método general B a partir del compuesto 1.

(¹H, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m); 3,99 (2H, t), 3,88-3,73 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

MW (calc.): 330,4; MW (obs.): 331,0 (M+1)

10 Método general C:

Una solución del intermedio 6, 7 u 8 (1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,2 eq.) y Et₃N (1,3 eq.) en DCM bajo nitrógeno se agita a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla de reacción se concentra y el producto crudo se purifica por cristalización en *i*PrOH para obtener el intermedio 9, 10 u 11.

Síntesis ilustrativa del método general C:**15 Intermedio 9: éster 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico**

Una solución del intermedio 6, (24 g, 72,7 mmol, 1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (31,15 g, 87,2 mmol, 1,2 eq.) y Et₃N (13,2 mL, 94,4 mmol, 1,3 eq.) en DCM (700 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra. El producto crudo se extrae en *i*PrOH (75 mL) calentado a reflujo y se enfría a temperatura ambiente. Después de dos días a temperatura ambiente, el sólido se filtra y se seca para obtener el intermedio 9.

(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,42 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,06-4,01 (1H, m), 3,89-3,69 (5H, m), 3,52 (1H, m), 3,11 (2H, t)

25 Intermedio 10: éster 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico

El intermedio 10 se preparó usando el método general C a partir del intermedio 7.

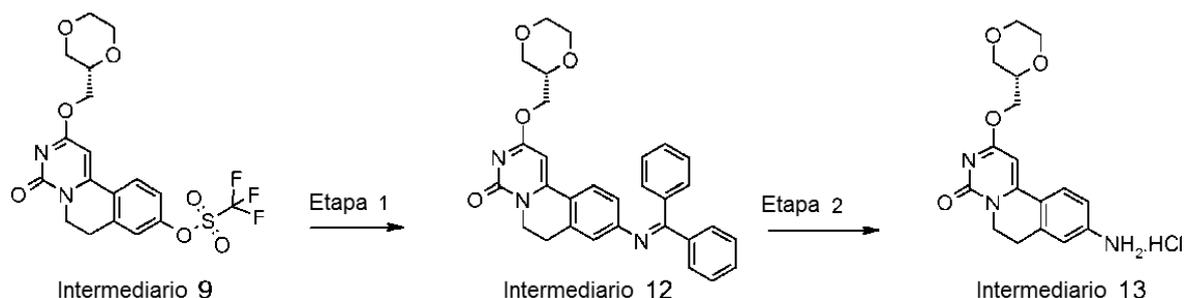
(¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,41 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,05-4,00 (1H, m), 3,91-3,66 (5H, m), 3,52 (1H, t), 3,11 (2H, t)

30 Intermedio 11: éster 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico

El intermedio 11 se preparó usando el método general C a partir del intermedio 8.

(¹H, DMSO-*d*6) δ (ppm): 8,21 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 4,28-4,26 (2H, m), 4,04 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,81-3,75 (2H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,10 (t, 2H)

MW (calc.): 462,4; MW (obs.): 463,3 (M+1)

**35 Intermedio 13: clorhidrato de 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona**

Etapa 1: 9-(Benzhidriliden-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 12)

Una solución del intermedio **9** (1 g, 2,16 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (24 mg, 0,11 mmol 0,05 eq.), Cs₂CO₃ (2,11 g, 6,48 mmol, 3 eq.) BINAP (134 mg, 0,21 mmol, 0,1 eq.) y benzofenonimina (587 mg, 3,24 mmol, 1,5 eq.) en tolueno (20 mL) se calentó a 150 °C en un microondas durante 45 min. El solvente se evaporó hasta sequedad y la mezcla cruda se extrajo en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MSO₄ y se concentró al vacío. El intermedio 9-(Benzhidriliden-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona **12** se obtuvo después de la purificación por cromatografía flash en gel de sílice y se usó de inmediato en la siguiente etapa.

Etapa 2: clorhidrato de 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermedio 13)

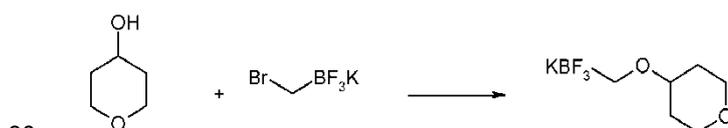
A una solución del intermedio **12** en un mínimo de DCM/ Et₂O se añadió HCl 2 N en Et₂O (4 mL). El precipitado se filtró y se secó para obtener el intermedio **13**.

(¹H, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7,82 (1H, d), 7,45 (3H, br), 6,68 (1H, d), 6,67 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,32 (2H, d), 3,99 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,82-3,35 (6H, m), 2,88 (2H, t)

MW (calc.): 329,4; MW (obs.): 330,2 (M+1)

Método general D:

El alcohol correspondiente (2 eq.) se añade a una solución de NaH (2 eq., 60% en aceite mineral) en THF a 0 °C. La reacción se calienta a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfría otra vez a 0 °C. Metiltrifluoroborato de boro (1 eq.) se añade a la reacción en una porción y la mezcla se agita a temperatura ambiente desde algunas horas hasta 3 días (controlado por ¹⁹F-RMN). La reacción se neutraliza con una solución de KHF₂ (1,5 M, 3 eq.) y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se suspende en acetona, las capas inorgánicas se filtran y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se suspende en una cantidad mínima de acetona, se añade Et₂O y el producto se obtiene por filtración.

Síntesis ilustrativa del método general D:**Intermedio 14: trifluoroborato de tetrahidro-2H-piran-4-ol-metilo**

intermedio 14

Tetrahidro-piran-4-ol (152 mg, 1,49 mmol, 2 eq.) se añadió a una solución de NaH (60 mg, 1,49 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral) en THF (4 mL) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se volvió a enfriar otra vez a 0 °C. Metiltrifluoroborato de boro (150 mg, 0,75 mmol, 1 eq.) se añadió a la reacción en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día (controlado por ¹⁹F-RMN). La reacción se neutralizó con una solución de KHF₂ (1,5 mL, 1,5 M, 3 eq.) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetona, las capas inorgánicas se filtraron y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en una cantidad mínima de acetona (1,5 mL) y Et₂O (6 mL) se añadió. El intermedio **14** se obtuvo por filtración.

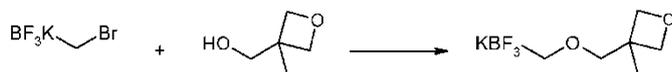
(¹H, DMSO-*d*6) δ ppm 3,78 (2 H, d), 3,31 - 3,21 (2 H, m), 3,18 - 3,08 (1 H, m), 2,50 - 2,45 (2 H, m), 1,86 - 1,74 (2 H, m), 1,34 - 1,19 (2 H, m)

Intermedio 15: 3-oxi-oxetanmetiltrifluoroborato de potasio

intermedio 15

El intermedio **15** se preparó por medio del método general **D** con oxetan-3-ol (el reactivo de trifluorborato se recuperó con las capas inorgánicas más que el filtrado).

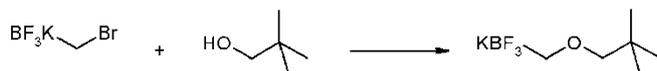
(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,56 (2 H, s), 4,32 (3 H, d), 2,40 (2 H, d)

5 **Intermedio 16: (3-metil-3-metiloxi-oxetan-metiltrifluorborato de potasio**

intermedio 16

10 Intermedio **16** se preparó por medio del método general **D** con (3-metiloxetan-3-il)metanol (el reactivo de trifluorborato se recuperó con las capas inorgánicas más que el filtrado).

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,34 (2 H, d), 4,14 (2 H, d), 3,26 (2 H, s), 2,59 - 2,52 (2 H, m), 1,19 (3 H, s)

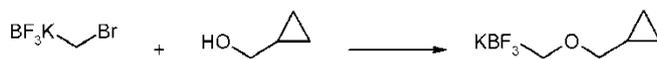
Intermedio 17: 2,2-dimetil-propiloxi-metiltrifluorborato de potasio

15

intermedio 17

El intermedio **17** se preparó por medio del método general **D** con 2,2-dimetil-propan-1-ol.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,88 (2 H, s), 2,51 - 2,45 (2 H, m), 0,83 (9 H, s)

Intermedio 18: ciclopropilmetoxi-metiltrifluorborato de potasio

20

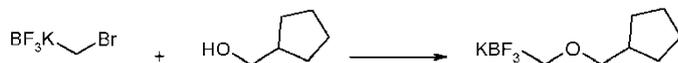
intermedio 18

El intermedio **18** se preparó por medio del método general **D** con ciclopropil-metanol.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,00 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 1,00 - 0,82 (1 H, m), 0,46 - 0,31 (2 H, m), 0,13 - 0,00 (2 H, m)

Intermedio 19: ciclopentilmetoxi-metiltrifluorborato de potasio

25



intermedio 19

El intermedio **19** se preparó por medio del método general **D** con ciclopentil-metanol.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,04 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 2,08 - 1,94 (1 H, m), 1,47 (6 H, br. s.), 1,07 - 1,22 (2 H, m)

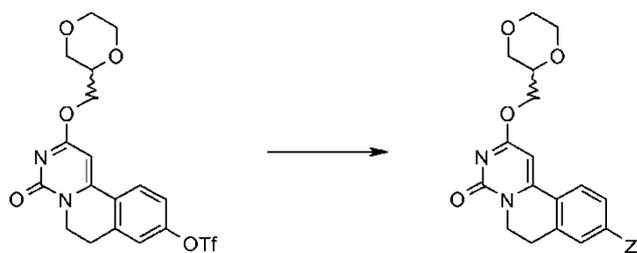
30 **Intermedio 20: 2-ciclopropil-etil-trifluorborato de potasio**

intermedio 20

Un recipiente de base redonda de 2 bocas equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición se cargó con Mg (193 mg, 8,05 mmol, 3 eq.) y Et₂O (1 mL) bajo N₂. Una gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro se añadió seguido por dos gotas de dibromoetano. Una vez que aparecieron las primeras burbujas, (2-bromoetil)-ciclopropano (400 mg, 2,68 mmol, 1 eq.) en Et₂O (5 mL) se añadió gota a gota. Después de completar la adición, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En un recipiente separado, purgado con N₂, una solución hecha de B(OMe)₃ (0,45 mL, 4,02 mmol, 1,5 eq.) en THF (6 mL) se enfrió hasta -78 °C. A esta solución, la suspensión de bromuro de 2-ciclopropil-etilmagnesio se añadió gota a gota por medio de una aguja de doble extremo. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a -78 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, una solución acuosa saturada de KHF₂ (2,5 mL, 4,5 M, 4,1 eq.) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se concentró al vacío. Los sólidos secos se trituraron con acetona caliente y se filtró para remover sales inorgánicas. El filtrado resultante se concentró y el residuo sólido se trituró con Et₂O. 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potasio se filtró y se secó al vacío.

¹H, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 - 0,92 (2 H, m), 0,66 - 0,53 (1 H, m), 0,27 - 0,21 (2 H, m), 0,067 - -0,07 (2 H, m), -0,117 - -0,17 (2 H, m)

Método general E:

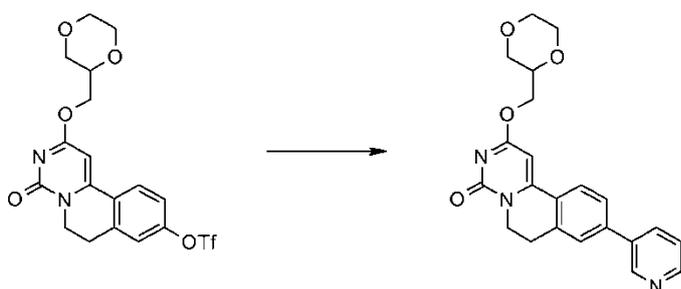


intermedio 9, 10, 11

Un vial se carga con el intermedio **9**, **10** u **11** (1 eq.), el ácido borónico apropiado, éster borónico o trifluoroborato de potasio (4,4 eq.), Cs₂CO₃ (2,6 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (0,05 eq.), en 1,4-dioxano/H₂O (10/1, v/v) y la mezcla se desgasifica con N₂. El vial se sella y se calienta hasta 80 °C. Cuando la reacción se completa, el vial se enfría a temperatura ambiente y la reacción se elabora o las sustancias volátiles se evaporan al vacío. El producto luego se obtiene después de la purificación por cromatografía flash en gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general E:

Compuesto 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

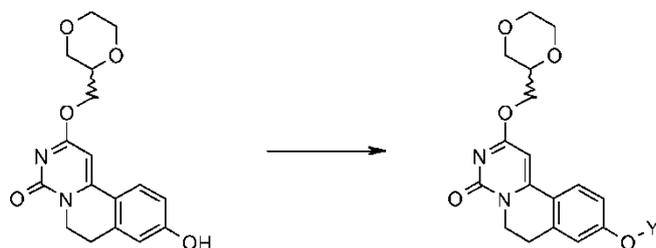


intermedio 11

Compuesto 2

Un vial se cargó con el intermedio **11** (84 mg, 0,074 mmol, 1 eq.), ácido piridin-3-borónico (40 mg, 0,327 mmol, 4,4 eq.), Cs₂CO₃ (62 mg, 0,190 mmol, 2,6 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (3,3 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq.), en 1,4-dioxano (1 mL) y H₂O (0,1 mL) y la mezcla se desgasificó con N₂. El vial se selló y se calentó hasta 80 °C. Después de 1 h, el vial se enfrió a temperatura ambiente y las sustancias volátiles se evaporaron al vacío. El residuo luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con 7,5% de MeOH/DCM para obtener el compuesto **2**.

¹H, CDCl₃) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)

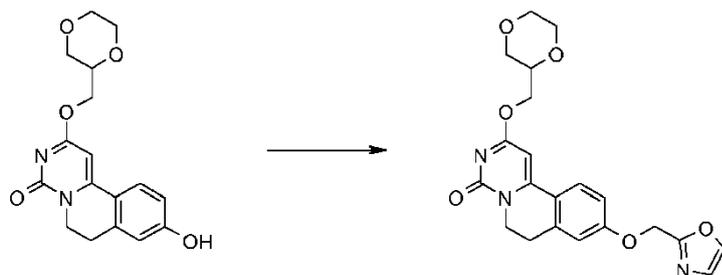
Método general F:

intermedio 6, 7, 8

- 5 Una solución del intermedio **6**, **7** u **8** (1 eq.), el agente alquilante apropiado (1,5 eq.), K_2CO_3 (2 eq.), KI (1 eq.) en MEK se calienta a 80 °C. Cuando la reacción se completa, los compuestos volátiles se evaporan hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar el producto deseado.

Síntesis ilustrativa del método general F:**Compuesto 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona**

10



intermedio 8

Compuesto 8

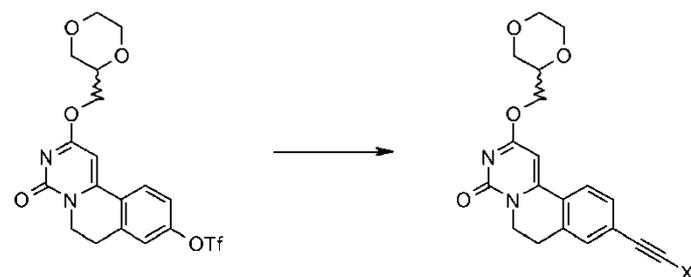
- 15 Una solución del intermedio **8** (40 mg, 0,12 mmol, 1 eq.), 2-clorometiloxazol (21 mg, 0,18 mmol, 1,5 eq.), K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol, 2 eq.), KI (20 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en MEK (2 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con 4% de MeOH/DCM para dar el compuesto **8**.

1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)

MW (calc.): 411,4; MW (obs.): 412,4 (M+1)

Método general G:

20



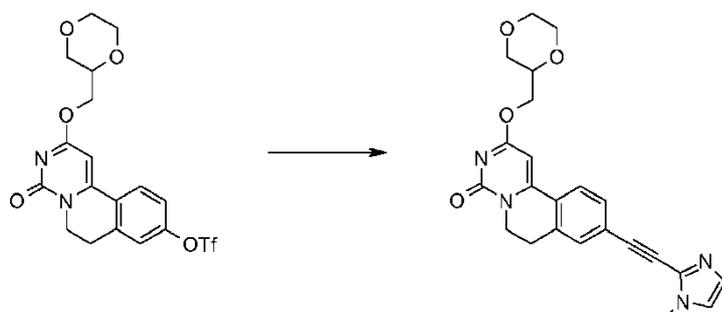
intermedio 9, 10, 11

- 25 El intermedio **9**, **10**, **11** (1 eq.) se disuelve en DMF, el alquino apropiado (3 eq.) se añade seguido por TEA (3,5 eq.) y la mezcla se desgasifica. $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (0,05 eq.) se añade con CuI (0,2 eq.) y la mezcla de reacción se calienta a 80 °C. Cuando la reacción se completa, se enfría a temperatura ambiente y o bien se elabora o las sustancias volátiles

se evaporan hasta sequedad. El producto luego se obtiene después de la purificación por cromatografía flash en gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general G:

5 **Compuesto 16:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Intermedio 11

Compuesto 16

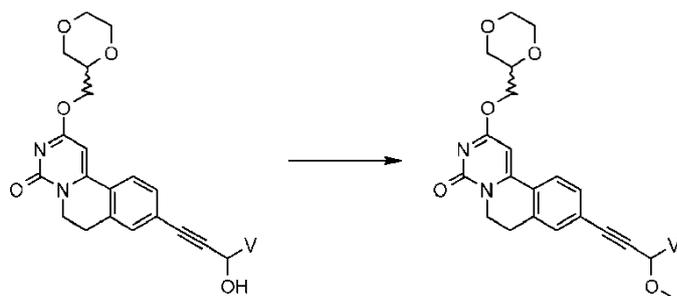
10 El intermedio **11** (1,4 g, 3,03 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (20 mL), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (0,92 mL, 9,09 mmol, 3 eq.) se añadió seguido por TEA (1,48 mL, 10,61 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se desgasificó y Pd(PPh₃)₃Cl₂ (106 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq.) se añadió con CuI (115 mg, 0,61 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con salmuera, la mezcla luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 0 al 5% de MeOH/DCM para dar el compuesto **16**.

15 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)

MW (calc.): 418,4; MW (obs.): 419,4 (M+1)

Método general H:

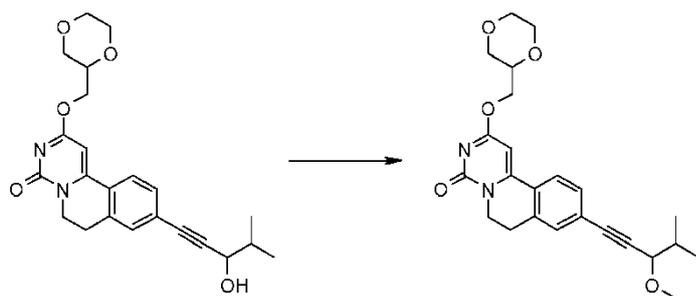
20



tBuOK (3 eq.) se añade a una solución del correspondiente alcohol acetilénico (1 eq.) en THF, luego se añade MeI (10 eq.) y la reacción se agita a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El producto se obtiene después de la purificación por TLC preparativa.

25 **Síntesis ilustrativa del método general H:**

Compuesto 110: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto 91

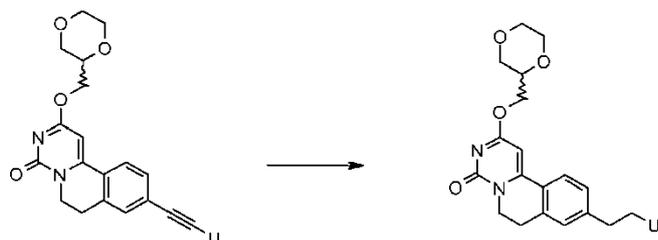
Compuesto 110

5 tBuOK (5,19 mg, 0,046 mmol, 0,95 eq.) se añadió a una solución del compuesto **90** (20 mg, 0,049 mmol, 1 eq.) en THF (2 mL), MeI (0,030 mL, 0,487 mmol, 10 eq.) luego se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Algo más de tBuOK (11 mg, 0,097 mmol, 2 eq.) se añadió y la reacción se agitó durante un día extra. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con el 2% de MeOH/DCM para obtener el compuesto **110**.

10 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)

MW (calc.): 424,5; MW (obs.): 425,2 (M+1)

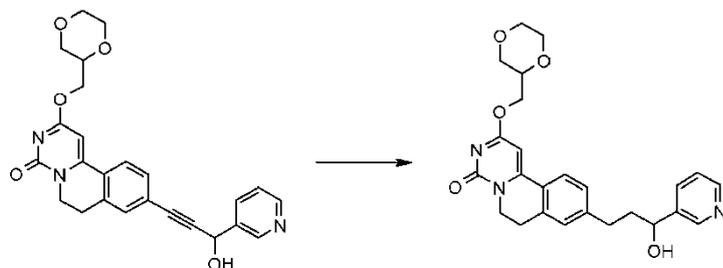
Método general I:



15 Un vial se carga con Pd/C (10% p/p) y una solución del alquino apropiado (1 eq.) en MeOH se añade. El sistema se purga con N₂ antes de llenar con H₂, luego la reacción se agita a temperatura ambiente hasta completar. La reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se evapora hasta sequedad. El producto limpio se obtiene después de la purificación por cromatografía flash en gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general I:

20 **Compuesto 116:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto 108

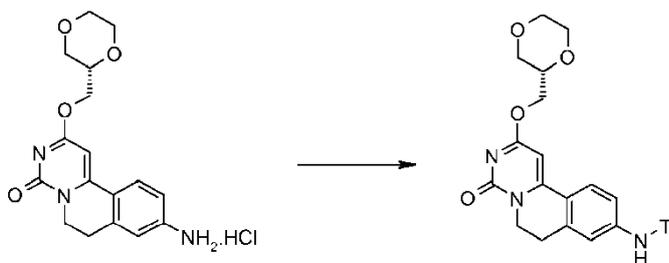
Compuesto 116

25 Un vial se cargó con Pd/C (9 mg, 10% p/p) y una solución del compuesto **108** (87 mg 0,20 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se añadió. El sistema se purgó con N₂ antes de llenar con H₂, luego la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC-MS preparativa para dar el compuesto **116**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,60 - 8,48 (2 H, m), 7,73 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,77 (1 H, dd), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 2,90 - 2,70 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 2,10 - 1,98 (1 H, m), 1,38 (1 H, t)

MW (calc.): 449,5; MW (obs.): 450,1 (M+1)

5 **Método general J:**

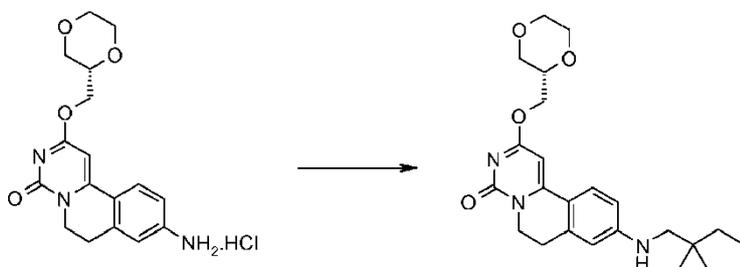


intermedio 13

- 10 El intermedio **13** (1 eq.) se disuelve en DMF, el aldehído apropiado (4 eq.) se añade seguido por KOH (1 eq.). La reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente antes de añadir STAB (10 eq.), la mezcla luego se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla luego se neutraliza con salmuera, se extrae con EtOAc, la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. La purificación por HPLC-MS preparativa da como resultado el correspondiente producto.

Síntesis ilustrativa del método general J:

- 15 **Compuesto 126:** 9-(2,2-dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



intermedio 13

Compuesto 126

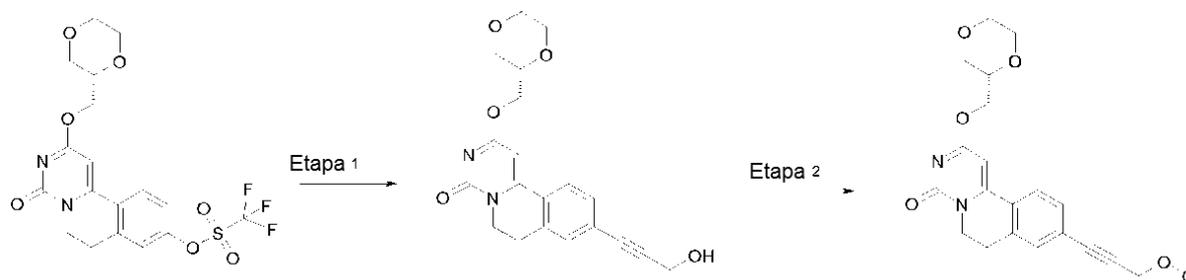
- 20 El intermedio **13** (50 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (2 mL), 2,2-dimetilbutanal (56 mg, 0,56 mmol, 4 eq.) se añadió seguido por KOH (8 mg, 0,14 mmol, 1 eq.). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de añadir STAB (297 mg, 1,40 mmol, 10 eq.), la mezcla luego se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC-MS preparativa para dar el compuesto **126**.

- 25 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)

MW (calc.): 413,5; MW (obs.): 414,4 (M+1)

Método general K:

30



Intermedio 9

intermedio 15

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 15)

- 5 El intermedio **15** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona se sintetizó por medio del método general **E** con el intermedio **9** y prop-2-in-1-ol.

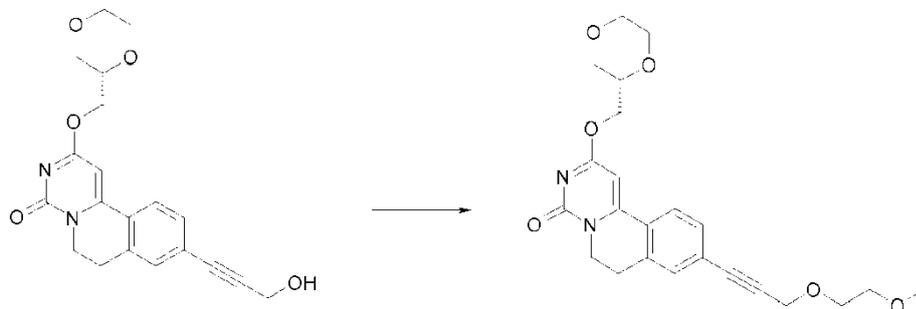
Etapa 2:

- 10 El intermedio **15** (1 eq.) se disuelve en una mezcla de THF/DMF (1/1), NaH (1,1 eq., 60% en aceite mineral) se añade seguido por el agente alquilante apropiado (1 eq.) y la reacción se agita a 70 °C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se elabora con salmuera y EtOAc, la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. La purificación por HPLC-MS preparativa proporciona el correspondiente producto.

Síntesis ilustrativa del método general K:

Compuesto 133: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

15



intermedio 15

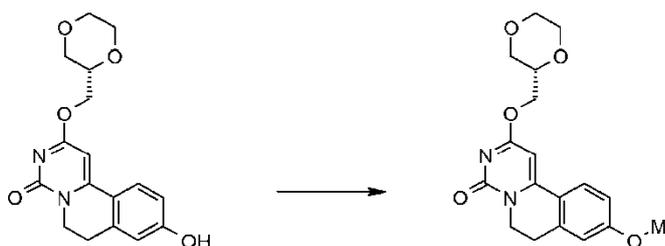
Compuesto 133

- 20 El intermedio **15** (92 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de THF/DMF (6 mL, 1/1), NaH (11 mg, 0,275 mmol, 1,1 eq., 60% en aceite mineral) se añadió seguido por 1-bromo-2-metoxi-etano (35 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego a 70 °C durante 1 día. La mezcla se elaboró con salmuera y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **133**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)

- 25 MW (calc.): 426,5; MW (obs.): 427,4 (M+1)

Método general L:

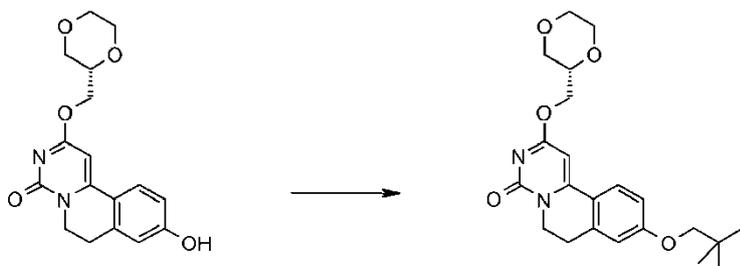


intermedio 6

5 A una solución de tBuOK (2,2 eq.) en DMF se añade gota a gota una solución del intermedio 6 (1 eq.) en DMF a 0 °C y la mezcla se agita durante 1 h. Una solución del agente alquilante apropiado (10 eq.) en DMF se añade gota a gota a la solución previa a 0 °C, luego la reacción se agita a 80 °C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan hasta sequedad. El producto se aísla por purificación por TLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general L:

10 **Compuesto 158: 9-(2,2-dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona**



intermedio 6

Compuesto 158

15 A una solución de tBuOK (19 mg, 0,166 mmol, 1,1 eq.) en DMF (2 mL) se añadió gota a gota una solución del intermedio 6 (50 mg, 0,151 mmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución de 1-yodo-2,2-dimetil-propano (0,021 mL, 0,159 mmol, 1,05 eq.) en DMF (2 mL) se añadió gota a gota a la solución previa a 0 °C, luego la reacción se agitó a 80 °C durante 1 día. Se añadieron reactivos extra, 1-yodo-2,2-dimetil-propano (0,4 mL, 10 eq.) y tBuOK (19 mg, 0,166 mmol, 1,1 eq.) y la reacción se agitó a 80 °C durante un día más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El compuesto **158** se obtuvo por purificación con TLC preparativa [DCM/MeOH, 98/2].

20 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s).

MW (calc.): 400,5; MW (obs.): 401,2 (M+1)

25 **Compuestos de la invención**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir como se describe más abajo.

Compuesto 1: 9-Aliloxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

30 Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 3: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido piridin-4-borónico.

Compuesto 4: 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzoniitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 2-cianofenilborónico.

Compuesto 5: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 3-cianofenilborónico.

Compuesto 6: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo.

5 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 4-cianofenilborónico.

Compuesto 7: [2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetónitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y bromo-acetonitrilo, KI no se usó en el experimento.

Compuesto 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 9: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y clorhidrato de piridin-2-ilmetanol.

Compuesto 10: 9-(3,5-dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

15 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 3,5-diclorofenilborónico.

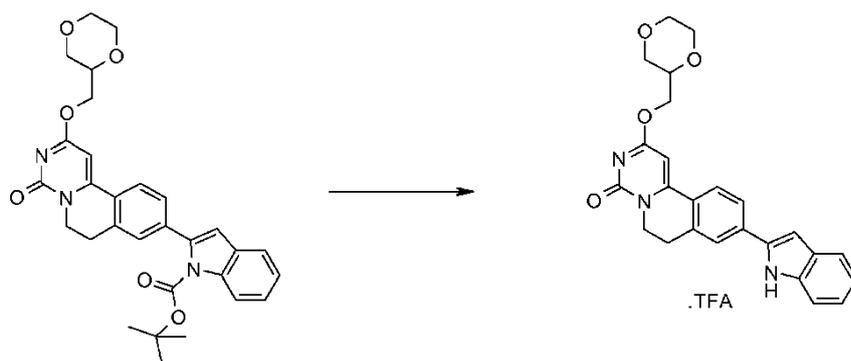
Compuesto 11: 9-benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y 1-benzofuran-2-ilborónico.

20 **Compuesto 12:** 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico ter-butilo ester.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y 1-(ter-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborónico.

Compuesto 13: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



25
Compuesto 12

Compuesto 13

El compuesto 12 (57 mg, 0,11 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM/TFA (1/1, 2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para recuperar el compuesto 13 en forma de una sal de TFA.

30 (¹H DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)

MW (calc.): 429,5 MW (obs.): 430,5 (M+1)

Compuesto 14: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico.

Compuesto 15: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

5 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 2-(trifluorometil) piridin-5-borónico.

Compuesto 16: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

10 **Compuesto 17: 9-(5-ter-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 5-(ter-butil)-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

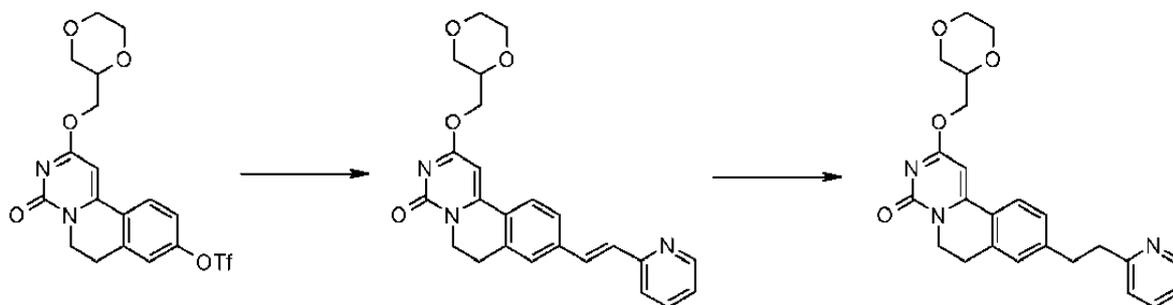
15 **Compuesto 18: metilamida de ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carboxílico.**

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y éster pinacólico de ácido 2-(N-metilaminocarbonil) piridin-5-borónico.

Compuesto 19: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y pent-1-ino.

20 **Compuesto 20: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**



intermedio 11

intermedio 22

Compuesto 20

25 **Etapas 1: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermedio 22).**

Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio 11 (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0,014 mL, 0,13 mmol, 1,2 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4 mg, 0,0054 mmol, 0,05 eq.) y TEA (0,03 mL, 0,22 mmol, 2 eq.) bajo N₂, luego el recipiente se desgasificó. DMF (2 mL) luego se añadió y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad, el residuo luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 0 al 3% de MeOH/DCM para dar el intermedio 22 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 8,66 - 8,59 (1 H, m), 7,74 - 7,53 (4 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,39 (1 H, d), 7,30 - 7,15 (2 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,53 - 3,42 (1 H, m), 3,03 (2 H, m)

MW (calc.): 417,5; MW (obs.): 418,4 (M+1)

35 **Etapas 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 20).**

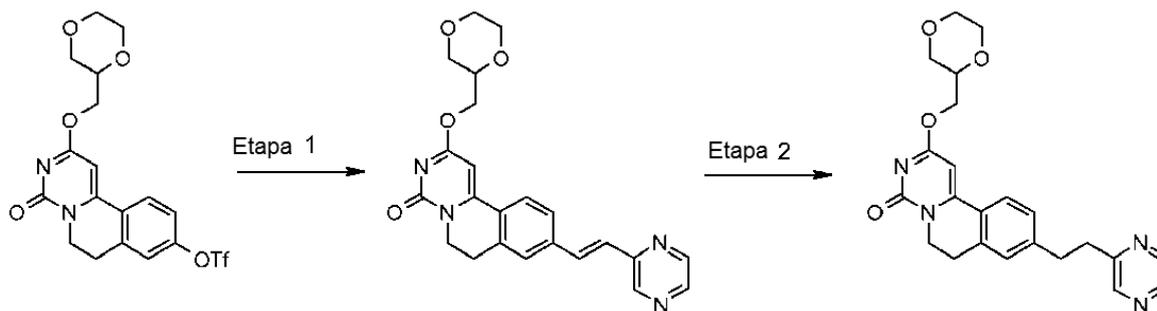
Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio 22 (45 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), PtO₂ (6 mg, 0,025 mmol, 0,23 eq.) y THF (2 mL) se añadió. El sistema se purgó con N₂ antes de llenar con H₂, luego la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de SPE guanidina y el

solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 1 al 10% de MeOH/DCM para dar el compuesto **20**.

^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)

5 MW (calc.): 419,5; MW (obs.): 420,5 (M+1)

Compuesto 21: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 11

intermedio 23

Compuesto 21

10 **Etapa 1: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-pirazin-2-il-vinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermedio 23).**

Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio **11** (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0,014 mL, 0,13 mmol, 1,2 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4 mg, 0,0054 mmol, 0,05 eq.) y TEA (0,03 mL, 0,22 mmol, 2 eq.) bajo N₂, luego el recipiente se desgasificó. DMF (2 mL) luego se añadió y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad, el residuo luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 0 al 4% de MeOH/DCM para dar el intermedio **23** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-pirazin-2-il-vinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

15 ^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, m), 8,63 - 8,58 (1 H, m), 8,49 (1 H, m), 7,84 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,30 - 4,22 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, m)

20

MW (calc.): 418,5; MW (obs.): 419,4 (M+1)

Etapa 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 21).

Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio **23** (38 mg, 0,09 mmol, 1 eq.), PtO₂ (5 mg, 0,021 mmol, 0,23 eq.) y THF (2 mL) se añadió. El sistema se purgó con N₂ antes de llenar con H₂ ten la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de SPE guanidina y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 1 a 10% de MeOH/DCM para dar el compuesto **21**.

25 ^1H , CDCl_3) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,36 - 4,53 (2 H, m), 4,17 - 4,26 (2 H, m), 3,95 - 4,07 (1 H, m), 3,61 - 3,93 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)

30

MW (calc.): 420,5; MW (obs.): 421,5 (M+1)

Compuesto 22: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** intermedio **11** y usando ácido 5-indolilborónico.

Compuesto 23: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

35 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 2-metoxifenilborónico.

Compuesto 24: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 3-metoxi-5-piridinborónico.

Compuesto 25: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 1H-indazol-5-borónico.

Compuesto 26: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 4-metoxifenilborónico.

5 **Compuesto 27:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 3-aminocarbonilfenilborónico.

Compuesto 28: 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluorobenzamida.

10 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 3-(aminocarbonil)-4-fluorobencenborónico.

Compuesto 29: N-{3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida.

Este compuesto se prepara por medio del método general E intermedio 11 y usando ácido 3-acetamidofenilborónico.

15 **Compuesto 30:** 9-ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G intermedio 11 y usando etinil-ciclopropano.

Compuesto 31: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G intermedio 11 y usando 1-etinil-ciclopentanol.

20 **Compuesto 32:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E intermedio 11 y usando ácido 5-pirimidinilborónico.

Compuesto 33: 9-ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y éster pinacólico de ácido ciclohexen-1-borónico.

25 **Compuesto 34:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y éster pinacólico de ácido 1-metilindol-5-borónico.

Compuesto 35: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

30 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico.

Compuesto 36: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y 2-etinil-piridina.

Compuesto 37: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y 3-metoxi-propino.

35 **Compuesto 38:** 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-initrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y pent-4-inonitrilo.

Compuesto 39: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y prop-2-in-1-ol.

40 **Compuesto 40:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general G usando el intermedio 11 y 1-etinil-4-metoxi-benceno.

Compuesto 41: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 3-etinil-piridina

Compuesto 42: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida.

- 5 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico.

Compuesto 43: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 3-metoxifenilborónico.

Compuesto 44: 9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 10 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 2-clorofenilborónico.

Compuesto 45: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y but-3-in-1-ol.

Compuesto 46: 9-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 15 Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **8** y 3-clorometil-1,5-dimetil-1H-pirazol.

Compuesto 47: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido [6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **8** y 3-clorometil-1-metil-1H-pirazol.

- 20 **Compuesto 48:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **8** y 5-clorometil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol.

Compuesto 49: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 25 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 4-morfolinofenilborónico, con CsF como base y DMF como disolvente.

Compuesto 50: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida.

- 30 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 5-carbamoil-2-fluorobenzenborónico, con CsF como base y DMF como disolvente.

Compuesto 51: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 3-(aminocarbonil)-5-fluorobenzenborónico, con CsF como base y DMF como disolvente.

- 35 **Compuesto 52:** 9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 3,3-dimetil-but-1-ino.

Compuesto 53: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 4-etinil-piridina.

- 40 **Compuesto 54:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **8** y 5-clorometil-3-metil-isoxazol.

Compuesto 55: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 2-metil-but-3-in-2-ol.

Compuesto 56: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 5 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 2-metoxi-3-piridinilborónico.

Compuesto 57: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y (cianometil) trifluoroborato de potasio.

- 10 **Compuesto 58:** 9-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico.

- 15 **Compuesto 59:** 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 2-cianopiridin-5-borónico.

Compuesto 60: 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 20 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 6-isopropoxipiridin-3-borónico.

Compuesto 61: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 6-etoxipiridin-3-borónico.

- 25 **Compuesto 62:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina.

Compuesto 63: 9-(2,3-dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 30 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 2,3-dimetoxifenilborónico.

Compuesto 64: 9-(3-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 35 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-4-borónico.

Compuesto 65: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 2-metilpiridin-4-borónico.

- 40 **Compuesto 66:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 4-cianopiridin-3-borónico.

Compuesto 67: 9-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 45 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ácido 2,5-dimetoxifenilborónico.

Compuesto 68: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperidina.

5 **Compuesto 69:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 2-etoxipiridin-3-borónico.

Compuesto 70: 9-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ácido 2,6-dimetoxi-3-piridinborónico.

Compuesto 71: 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo.

15 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y éster pinacólico de ácido 3-cianopiridin-4-borónico.

Compuesto 72: 9-ter-butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y ter-butoximetiltrifluoroborato de potasio.

20 **Compuesto 73:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y 2-(pirrolidin-1-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

Compuesto 74: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

25 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y 2-(1-pirrolidinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

Compuesto 75: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 2-clorometil-5-fenil-oxazol.

30 **Compuesto 76:** 9-(5-ter-butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 5-ter-butil-2-clorometil-oxazol.

Compuesto 77: 9-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

35 Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 3-clorometil-5-ciclopropil-[1,2,4] oxadiazol.

Compuesto 78: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

40 Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 3-clorometil-5-etil-[1,2,4] oxadiazol.

Compuesto 79: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 8 y 3-clorometil-5-metil-[1,2,4]oxadiazol.

45 **Compuesto 80:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **8** y 3-clorometil-5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol.

Compuesto 81: 9-ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y etinil-ciclopentano.

5 **Compuesto 82: 9-ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y etinil-ciclohexano.

Compuesto 83: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 3-metil-but-1-ino.

Compuesto 84: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y hex-1-ino.

Compuesto 85: 9-[3-(bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y bencil-metil-prop-2-inil-amina.

15 **Compuesto 86: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 5-metil-hex-1-in-3-ol, con iPr_2NH como base y THF como disolvente.

Compuesto 87: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

20 Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y but-3-in-2-ol, con iPr_2NH como base y THF como disolvente.

Compuesto 88: 9-ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

25 **Compuesto 89: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como disolvente.

Compuesto 90: 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

30 Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 4-metil-pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como disolvente.

Compuesto 91: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

35 Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 3-etil-pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como disolvente.

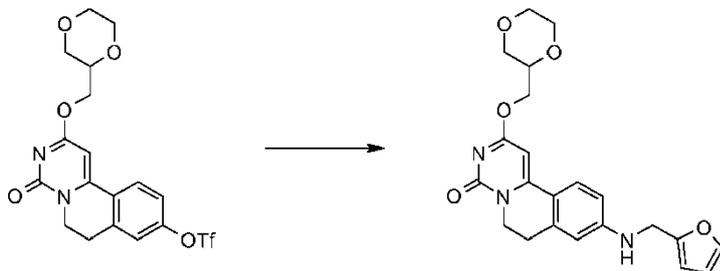
Compuesto 92: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 2-fenil-but-3-in-2-ol con Cs_2CO_3 como base y MeCN como disolvente a reflujo.

40 **Compuesto 93: 9-(3-bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y bencil-prop-2-inil-amina con Cs_2CO_3 como base y MeCN como disolvente a reflujo.

Compuesto 94: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



5 Intermedio 11

Compuesto 94

Una suspensión de intermedio **11** (200 mg, 0,433 mmol, 1 eq.), furan-2-ilmetanamina (0,038 mL, 0,433 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (0,17 g, 0,519 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (4 mL) se desgasificó con Ar durante 30 min antes de añadir BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.). La reacción se calentó hasta 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.) y la reacción se desgasificó. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 día extra. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.) y la reacción se desgasificó. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 día extra. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM y se lavó con KHSO_4 acuoso 0,5 N. La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó por HPLC-MS preparativa [H_2O (98→2): MeCN (2→98) / 0,1% de HCO_2H] para dar el compuesto **94**.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)

20 MW (calc.): 409,4; MW (obs.): 410,2 (M+1)

Compuesto 95: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico.

25 **Compuesto 96: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-borónico.

Compuesto 97: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

30 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 2-metilfuran-5-borónico.

Compuesto 98: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y hex-1-in-3-ol, Cs_2CO_3 como base y MeCN como disolvente a reflujo.

35 **Compuesto 99: 9-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico.

Compuesto 100: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

40 Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico.

Compuesto 101: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 11 y éster pinacólico de ácido 1-propil-1H-pirazol-4-borónico.

5 **Compuesto 102:** 2-[2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 10 y éster pinacólico de ácido 2-cianofenilborónico.

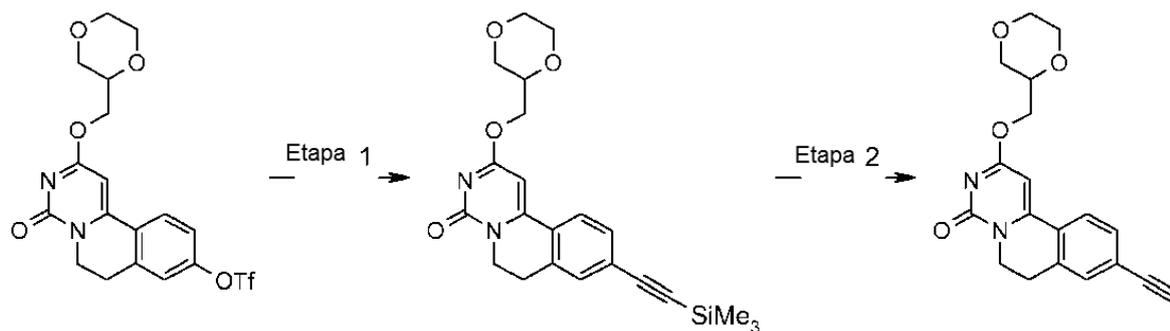
10 **Compuesto 103:** 2-[2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 9 y éster pinacólico de ácido 2-cianofenilborónico.

Compuesto 104: 9-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

15 Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 7 y 3-clorometil-5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol.

Compuesto 105: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 11

intermedio 24

Compuesto 105

20 **Etapa 1:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-prop-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 24).

El intermedio 24 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-prop-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona se sintetiza por medio del método general E con el intermedio 11 y etinil-trimetil-silano.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,66 - 7,61 (1 H, m), 7,47 - 7,43 (1 H, m), 7,42 - 7,38 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,23 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (4 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,02 - 2,97 (1 H, m), 0,27 (7 H, s)

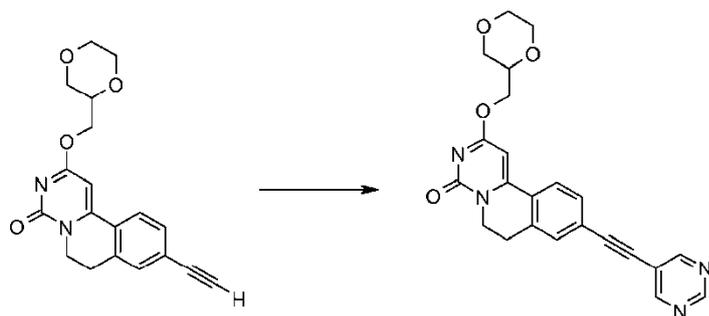
25 MW (calc.): 410,5; MW (obs.): 411,4 (M+1)

Etapa 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 105).

30 TBAF (4,06 mL, 4,06 mmol, 1,2 eq.) se añadió gota a gota a una solución del intermedio 24 (1,39 g, 3,39 mmol, 1 eq.) en THF (40 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción luego se evaporó hasta sequedad y el residuo se redisolvió en HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 0 al 5% de MeOH/DCM para obtener el compuesto 105.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s) MW (calc.): 330,3; MW (obs.): 331

35 **Compuesto 106:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Compuesto 105

Compuesto 106

5 El compuesto **105** (50 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (3 mL), 5-bromo-pirimidina (47 mg, 0,30 mmol, 2 eq.) se añadió seguido por TEA (0,062 mL, 0,44 mmol, 3 eq.) y la mezcla se desgasificó. Pd(PPh₃)₃Cl₂ (5 mg, 0,0074 mmol, 0,05 eq.) se añadió con CuI (6 mg, 0,029 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Las sustancias volátiles se evaporaron hasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 0 al 5% de MeOH/DCM para dar el compuesto **106**.

Compuesto 107: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y fenil-prop-2-inil-amina con iPr₂NH como base y THF como disolvente.

Compuesto 108: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 1-piridin-3-il-prop-2-in-1-ol.

15 **Compuesto 109: 9-ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **11** y ciclopentoximetiltrifluoroborato de potasio.

Compuesto 110: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

20 Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 111: 9-ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **10** y etinil-ciclopropano.

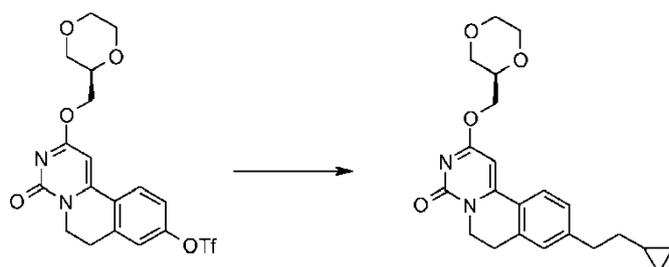
25 **Compuesto 112: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **9** y 3-metil-but-1-ino.

Compuesto 113: 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y 1-prop-2-inil-1H-imidazol.

30 **Compuesto 114: 9-(2-ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**



intermedio 10

Compuesto 114

Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio **10** (2 g, 4,33 mmol, 1 eq.), intermedio **20** (1,1 g, 6,5 mmol, 1,5 eq.), K₂CO₃ (1,8 g, 13 mmol, 3 eq.), Pd(OAc)₂ (19 mg, 0,087 mmol, 0,02 eq.), RuPhos (81 mg, 0,173 mmol, 0,04 eq.), tolueno (30 mL) y H₂O (3 mL). La mezcla se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 70 al 90% EtOAc/H para dar el compuesto **114**.

¹H, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m) MW (calc.): 382,5; MW (obs.): 383,4 (M+1)

Compuesto 115: 9-ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **10** y ciclopentoximetiltrifluoroborato de potasio.

Compuesto 116: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 117: 9-aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 118: 9-aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 119: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **10** y el intermedio **14**.

Compuesto 120: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **11** y prop-2-in-1-il(piridin-3-ilmetil)amina.

Compuesto 121: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **I** usando el compuesto **111**.

Compuesto 122: 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

El intermedio **9** (13,5 g, 29,20 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF desgasificado (1000 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, etinilciclopropano (3,5 g, 53,00 mmol, 1,8 eq.) se añadió seguido por Pd(PPh₃)₃Cl₂ (1,11 g, 1,58 mmol, 0,05 eq.), CuI (1,9 g, 9,98 mmol, 0,34 eq.) y TEA (12,5 mL, 89,7 mmol, 3,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C y 15 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El producto crudo luego se purificó por trituración en *i*PrOH caliente para obtener el compuesto **122**.

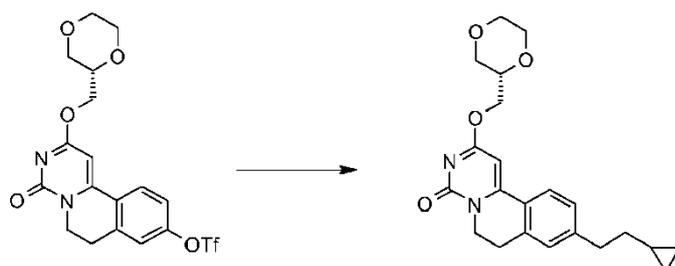
¹H, CDCl₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)

MW (calc.): 378,4; MW (obs.): 379,4

ee = 98,3%

Compuesto 123: 9-(2-ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

45



intermedio 9

Compuesto 123

Un recipiente de base redonda se cargó con el intermedio **9** (2,08 g, 4,51 mmol, 1 eq.), intermedio **20** (1,35 g, 7,67 mmol, 1,7 eq.), K_2CO_3 (1,87 g, 13,53 mmol, 3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,02 eq.), RuPhos (84 mg, 0,18 mmol, 0,04 eq.), tolueno (30 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y algunos reactivos más se añadieron, 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potasio (0,3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0,02 eq.), RuPhos (0,04 eq.), la reacción se desgasificó y la reacción se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 80 al 90% EtOAc/H en el compuesto **123**.

1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

MW (calc.): 382,5; MW (obs.): 383,4

Compuesto 124: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio **9** y el intermedio **15**.

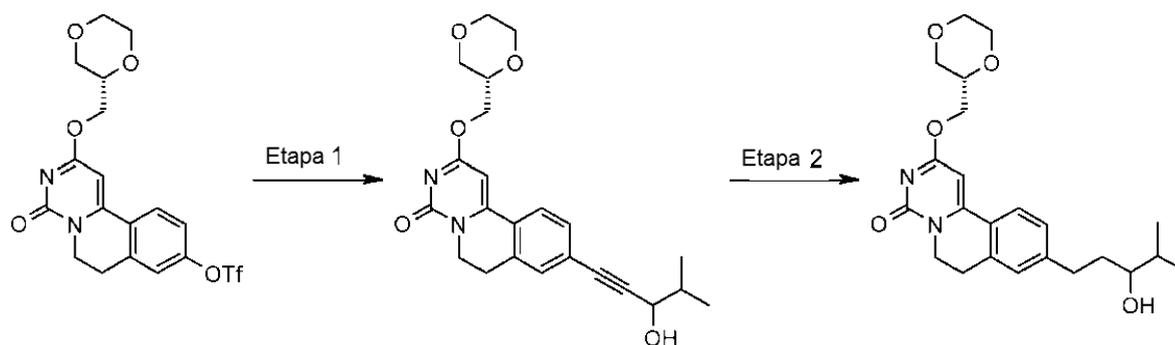
Compuesto 125: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio **9** y el intermedio **16**.

Compuesto 126: 9-(2,2-dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 127: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 9

intermedio 25

Compuesto 127

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 25)

Intermedio **25** se prepara por medio del método general G usando el intermedio **9**, 4-Metil-pent-1-in-3-ol, iPr_2NH como base y THF como disolvente.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,65 - 7,60 (1 H, d), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,30 (3 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (6 H, m), 3,68 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 2,10 - 1,95 (1 H, m), 1,93-1,80 (1 H, m), 1,15-1,00 (6 H, m)

MW (calc.): 410,5; MW (obs.): 411,2 (M+1)

5 **Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 127)**

Compuesto **127** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **25**.

Compuesto 128: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

10 Este compuesto se prepara por medio del método general **J** usando el intermedio **13** y 2-etil-hexanal.

Compuesto 129: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **6** y 1-bromo-2-metoxi-etano, KI no se usó en este experimento.

15 **Compuesto 130: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **6** y 1-bromo-2-etoxi-etano, KI no se usó en este experimento.

Compuesto 131: 9-ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

20 Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **6** y bromometil-ciclopropano, KI no se usó en este experimento.

Compuesto 132: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

25 Este compuesto se prepara por medio del método general **F** usando el intermedio **6** y 1-bromo-2-fluoro-etano, KI no se usó en este experimento.

Compuesto 133: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

30 **Compuesto 134: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **K** usando el intermedio **21** y 1-bromo-2-etoxi-etano.

Compuesto 135: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **K** usando el intermedio **21** y 1-bromo-2-fluoroetano.

35 **Compuesto 136: 9-(2,2-dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **9**, en una mezcla de DME/H₂O (2/1), en un microondas a 120 °C durante 20 min y el intermedio **17**.

40 **Compuesto 137: 9-ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**

Este compuesto se prepara por medio del método general **E** usando el intermedio **9** y ciclohexiloximetiltrifluoroborato de potasio en una mezcla de DME/H₂O (2/1), en un microondas a 120 °C durante 20 min.

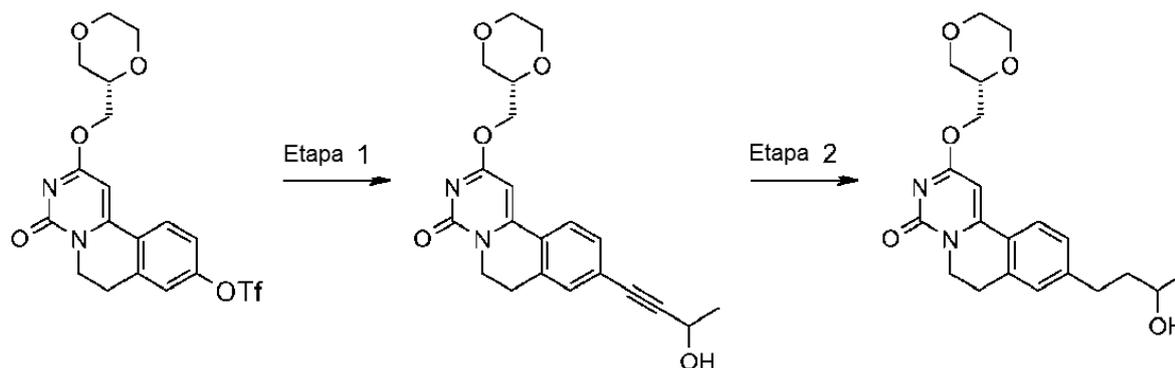
Compuesto 138: 9-ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 9, en una mezcla de DME/H₂O (2/1), en un microondas a 120 °C durante 20 min y el intermedio 18.

Compuesto 139: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

- 5 Este compuesto se prepara por medio del método general F usando el intermedio 6 y 2-bromometil-tetrahidro-pirano, KI no se usó en este experimento.

Compuesto 140: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



10 intermedio 9

intermedio 26

Compuesto 140

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 26).

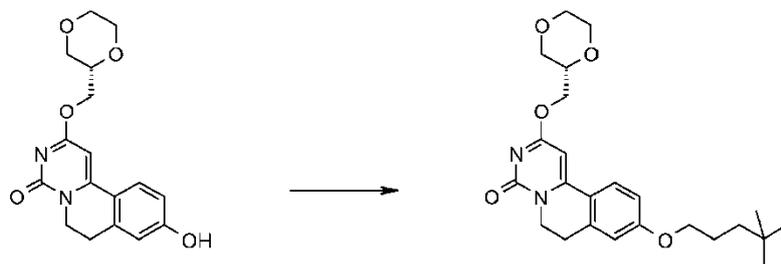
El intermedio 26 se preparó por medio del método general G usando el intermedio 9 y but-3-in-2-ol, el producto crudo se usó en la siguiente etapa sin caracterización.

- 15 **Etapa 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 140).

El compuesto 140 se preparó por medio del método general I usando el intermedio 26.

Compuesto 141: 9-(4,4-dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

20



intermedio 6

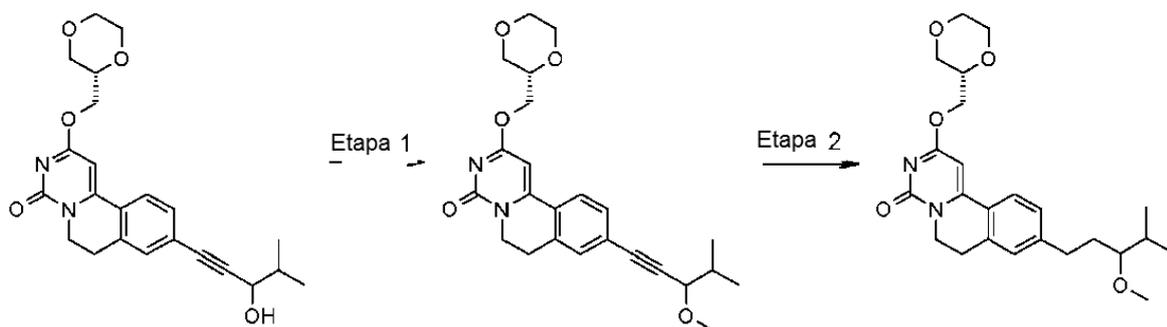
Compuesto 141

- 25 El intermedio 6 (0,1 g, 0,303 mmol, 1 eq.), 4,4-dimetil-pentan-1-ol (35 mg, 0,303 mmol, 1 eq.) y PPh₃ (95 mg, 0,363 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N₂. DIAD (0,065 mL, 0,333 mmol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 141.

- 30 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38-4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)

MW (calc.): 428,5; MW (obs.): 429,2 (M+1)

Compuesto 142: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 25

intermedio 27

Compuesto 142

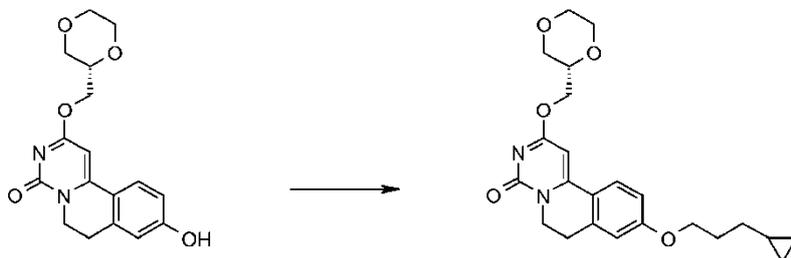
5 **Etapa 1:** 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 27)

El intermedio **27** se prepara por medio del método general **H** usando el intermedio **25**. MW (calc.): 424,5; MW (obs.): 425,2 (M+1)

10 **Etapa 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 142).

El compuesto **142** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **27**.

Compuesto 143: 9-(3-ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



15 intermedio 6

Compuesto 143

20 El intermedio **6** (2,12 g, 2,42 mmol, 1 eq.), 4,4-dimetil-pentan-1-ol (0,77 g, 7,71 mmol, 1,2 eq.) y PPh₃ (2,02 g, 7,71 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla se desgasificó con N₂. DIAD (1,56 mL, 7,71 mmol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El compuesto **143** se obtuvo por purificación por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo del 60 al 100% EtOAc/H.

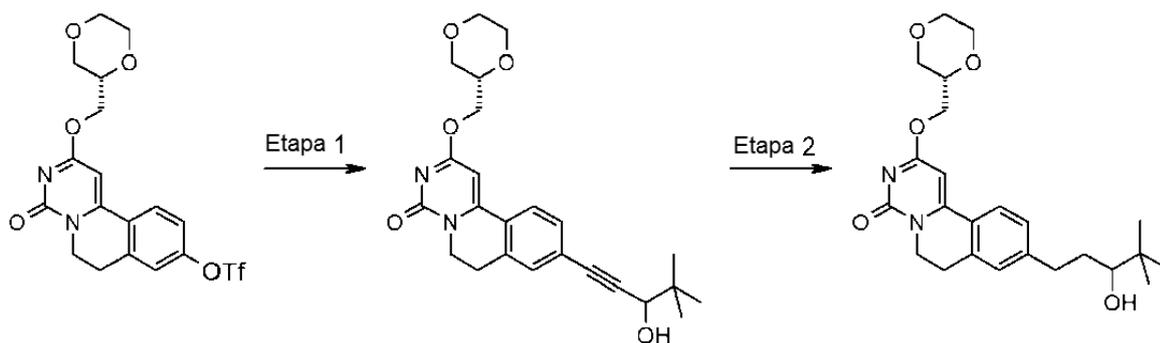
(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2H, m), 4,24-4,17 (2H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

25 MW (calc.): 412,5; MW (obs.): 413,5

Compuesto 145: 9-ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **J** usando el intermedio **13** y ciclohexanona.

30 **Compuesto 146:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 9

intermedio 28

Compuesto 146

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 28).

- 5 El intermedio 28 se prepara por medio del método general G usando el intermedio 9. MW (calc.): 424,5; MW (obs.): 425,4 (M+1)

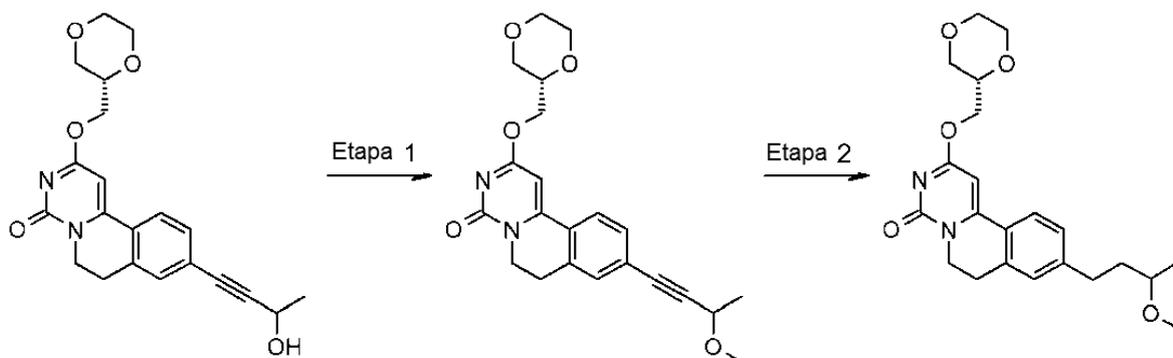
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 146).

El compuesto 146 se prepara por medio del método general I usando el intermedio 28.

- 10 **Compuesto 147:** 9-ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio 9, en una mezcla de DME/H₂O (2/1), en un microondas a 120 °C durante 20 min y el intermedio 19.

- 15 **Compuesto 148:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 26

intermedio 29

Compuesto 148

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 29)

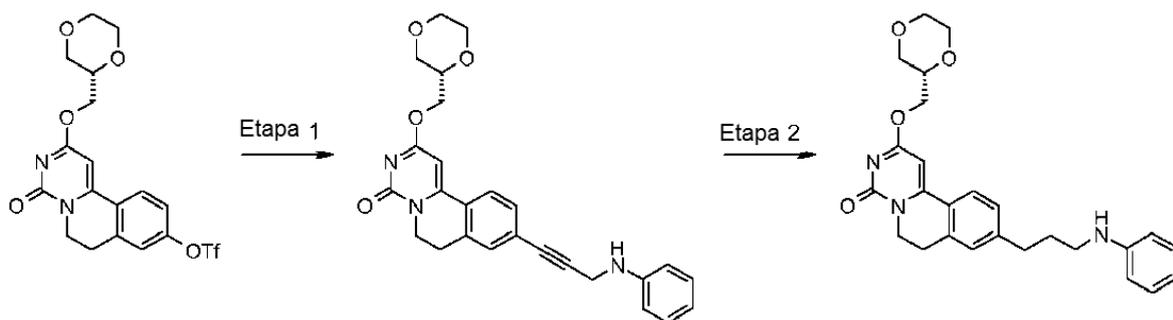
- 20 El intermedio 29 se prepara por medio del método general H usando el intermedio 26.

MW (calc.): 396,4; MW (obs.): 397,2 (M+1)

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 148)

El compuesto 148 se prepara por medio del método general I usando el intermedio 29.

- 25 **Compuesto 149:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



intermedio 9

intermedio 30

Compuesto 149

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 30)

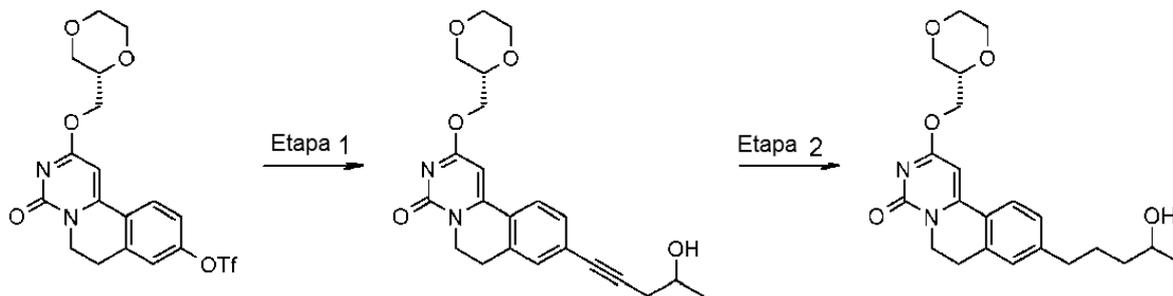
- 5 El intermedio **30** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **9** y fenil-prop-2-inil-amina.

MW (calc.): 443,5; MW (obs.): 444,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 149)

Compuesto **149** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **30**.

- 10 **Compuesto 150:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 9

intermedio 31

Compuesto 150

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 31)

- 15 El intermedio **31** se preparó por medio del método general **G** usando el intermedio **9**, pent-4-in-2-ol, iPr_2NH como base y THF como disolvente.

MW (calc.): 396,4; MW (obs.): 397,2 (M+1)

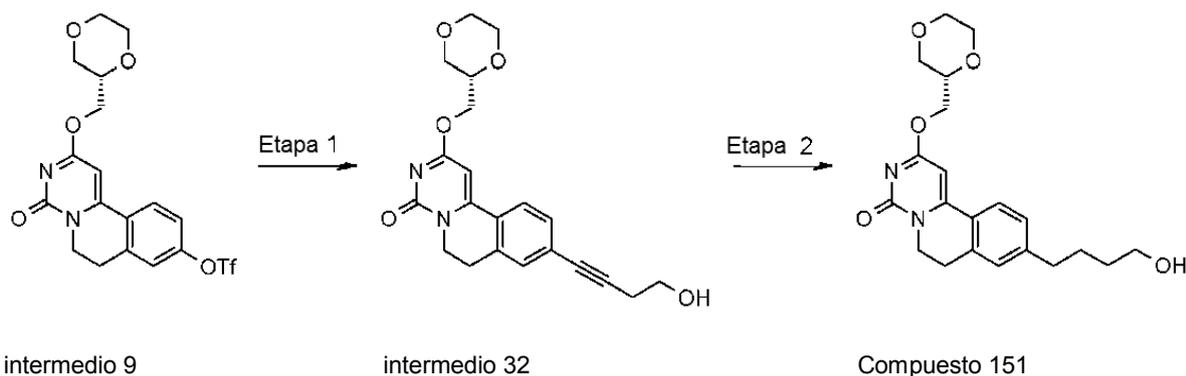
MW (calc.): 396,4; MW (obs.): 397,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 150)

- 20 El compuesto **150** se preparó por medio del método general **I** usando el intermedio **31**.

El compuesto **150** se preparó por medio del método general **I** usando el intermedio **31**.

Compuesto 151: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 32)

5 Intermedio **32** se preparó por medio del método general **G** usando el intermedio **9**, but-3-in-1-ol, iPr_2NH como base y THF como disolvente.

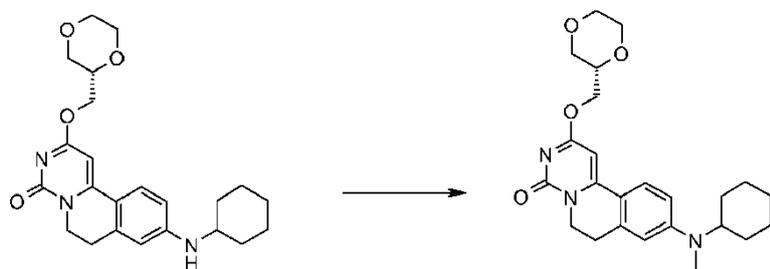
(1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,70 - 7,65 (1 H, m), 7,45 - 7,35 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,90 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (7 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,80 - 2,65 (2 H, m), 2,00 - 1,80 (1 H, m)

10 MW (calc.): 382,4; MW (obs.): 383,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 151).

El compuesto **151** se preparó por medio del método general **I** usando el intermedio **32**.

15 **Compuesto 152: 9-(ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.**



20 Mel (0,007 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq.) se añadió al compuesto **147** (38 mg, 0,092 mmol, 1 eq.) y NaH (6 mg, 0,15 mmol, 1,6 eq.) en DMF (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Algo más de NaH (6 mg, 0,15 mmol, 1,6 eq.) y Mel (0,07 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq.) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 2 días. La mezcla se neutralizó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **152**.

25 (1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)

MW (calc.): 425,5; MW (obs.): 426,4

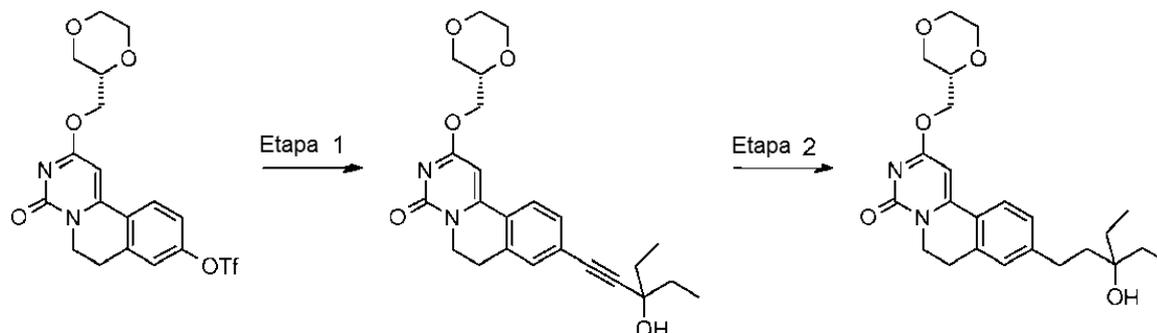
Compuesto 153: 9-(ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

30 Este compuesto se prepara por medio del método general **J** usando el intermedio **13** y ciclohexanocarbaldehído.

Compuesto 154: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **J** usando el intermedio **13** y tetrahidro-piran-4-carbaldehído.

Compuesto 155: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



5

intermedio 9

intermedio 33

Compuesto 155

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 33)

El intermedio **33** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **9** y 3-etil-pent-1-in-3-ol.

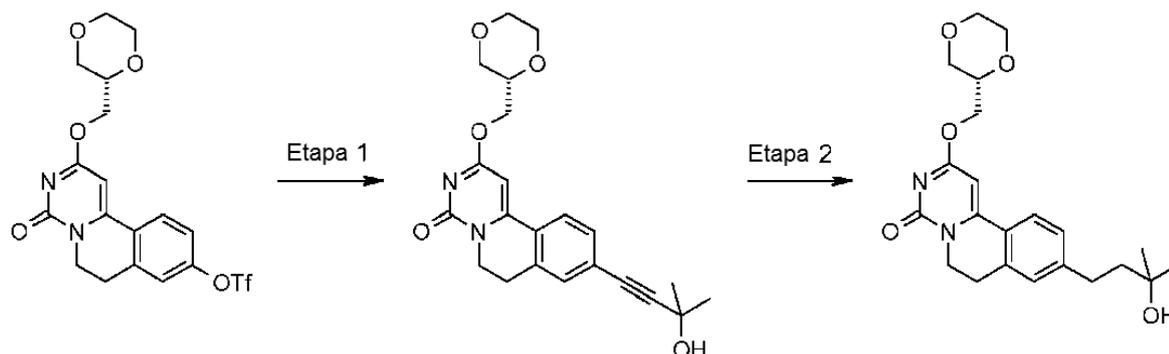
10 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,28 - 7,24 (1 H, m), 7,22 - 7,19 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,08 - 4,00 (2 H, m), 3,87 - 3,79 (1 H, m), 3,75 - 3,47 (5 H, m), 3,39 - 3,30 (1 H, m), 3,03 (1 H, br. S), 2,88 - 2,80 (2 H, m), 1,746 - 1,56 (4 H, m), 0,97 (6 H, s)

MW (calc.): 424,5; MW (obs.): 425,5 (M+1)

15 **Etapa 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 155).

El compuesto **155** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **33**.

Compuesto 156: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



20 intermedio 9

intermedio 34

Compuesto 156

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 34)

El intermedio **34** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **9** y 2-metil-but-3-in-2-ol.

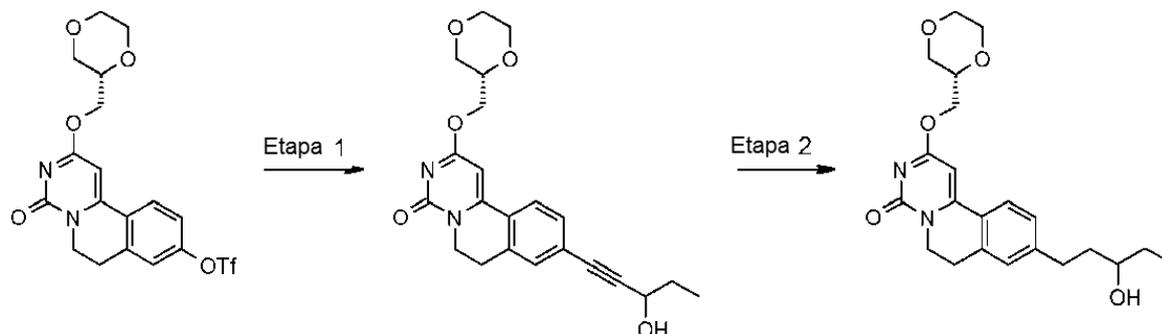
25 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,38 - 7,33 (1 H, m), 7,32 - 7,29 (1 H, m), 6,32 (1 H, s), 4,43 - 4,32 (2 H, m), 4,18 - 4,12 (2 H, m), 3,99 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,58 (5 H, m), 3,50 - 3,42 (1 H, m), 2,97 - 2,90 (2 H, m), 1,60 (6 H, s)

MW (calc.): 396,4; MW (obs.): 397,3 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 156)

Compuesto **156** se prepara por medio del método general I usando el intermedio **34**.

Compuesto 157: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



5 intermedio 9

intermedio 35

Compuesto 157

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 35)

El intermedio **35** se prepara por medio del método general G usando el intermedio **9** y pent-1-in-3-ol.

10 (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,62 - 7,57 (1 H, m), 7,41 - 7,35 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,60 - 4,53 (1 H, m), 4,45 - 4,33 (2 H, m), 4,20 - 4,14 (2 H, m), 4,00 - 3,92 (1 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,51 - 3,42 (1 H, m), 2,99 - 2,90 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,07 (3 H, t)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 157)

El compuesto **157** se prepara por medio del método general I usando el intermedio **35**.

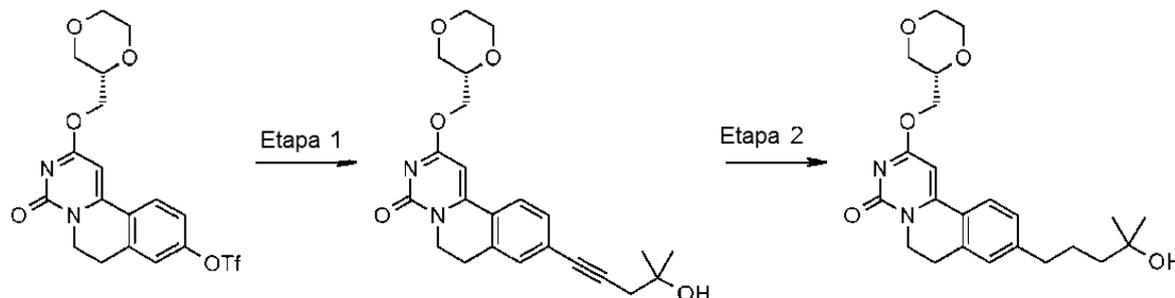
15 **Compuesto 158:** 9-(2,2-dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 159: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

20 Este compuesto se prepara por medio del método general L con el intermedio **6** y éster tetrahidro-piran-4-ilmetílico de ácido metansulfónico.

Compuesto 160: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



25 intermedio 9

intermedio 36

Compuesto 160

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermedio 36)

Un vial se cargó con el intermedio **9** (0,15 g, 0,324 mmol, 1 eq.), 2-metil-5-trimetilsilanil-pent-4-in-2-ol (66 mg, 0,389 mmol, 1,2 eq.), CuI (2,5 mg, 0,013 mmol, 0,04 eq.), iPr₂NH (0,41 mL, 2,92 mmol, 9 eq.) y THF (2 mL). La solución se

purgó con Ar durante 15 min. y Pd(PPh₃)Cl₂ (11 mg, 0,016 mmol, 0,05 eq.) se añadió con TBAF (0,39 mL, 0,39 mmol, 1,2 eq., 1 M en THF). El vial se selló y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por TLC preparativa [DCM/MeOH, 98/2] para obtener el intermedio **36** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

5 ¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, m), 7,45 - 7,38 (1 H, m), 7,35 (1 H, s), 6,37 (1H, s), 4,50 - 4,30 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,55 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,95 (2 H, m), 2,62 (2 H, s), 1,39 (6 H, s)

MW (calc.): 410,5; MW (obs.): 411,4

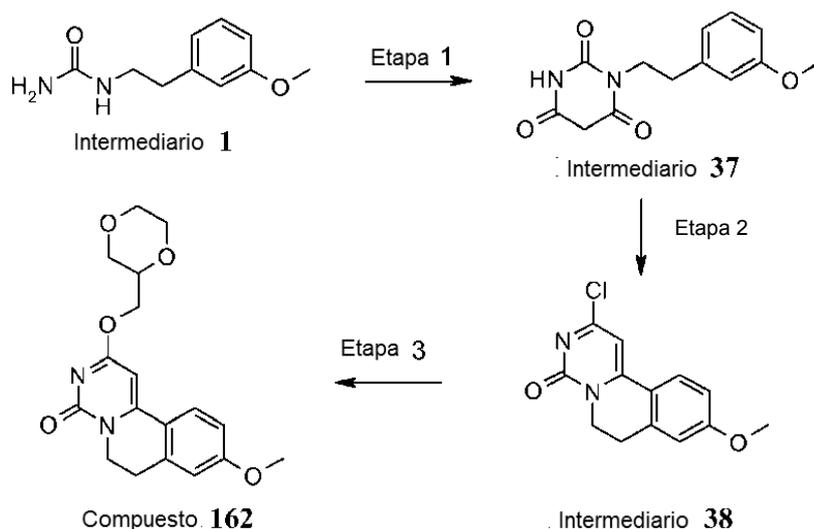
10 **Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 160)**

El compuesto **160** se prepara por medio del método general I usando el intermedio **36**.

Compuesto 161: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

15 Este compuesto se prepara por medio del método general E usando el intermedio **9** y 4-(tetrahidropiraniometoxi)metiltrifluoroborato de potasio.

Compuesto 162: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4,6-triona (intermedio 37)

20 Sodio (236 mg, 10,2 mmol, 2 eq.) se añadió a EtOH desgasificado (18 mL), cuando el sodio se disolvió por completo, malonato de etilo (1,56 mL, 10,2 mmol, 2 eq.) se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El intermedio **1** (995 mg, 5,12 mmol, 1 eq.) en EtOH (4 mL) luego se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante 1 día. El intermedio **37** deseado 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4,6-triona se precipitó después de la adición de HCl acuoso 2 N, se filtró y se lavó con H₂O y, finalmente, se secó.

25 ¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 - 7,18 (1 H, m), 6,84 - 6,72 (3 H, m), 3,92 - 3,83 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 2,80 - 2,70 (2 H, m)

MW (calc.): 262,3; MW (obs.): 263,3 (M+1)

Etapa 2: 2-cloro-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermedio 38)

30 El intermedio **37** (920 mg, 3,51 mmol, 1 eq.) se calentó en POCl₃ (5 mL) a 50 °C durante 2 días. Las sustancias volátiles se evaporaron al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, antes de secar sobre MgSO₄. La evaporación de la fase orgánica dio el intermedio **38** 2-cloro-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

¹H, CDCl₃) δ ppm 7,73 - 7,66 (1 H, m), 6,98 - 6,90 (1 H, m), 6,85 - 6,80 (1 H, m), 6,69 (1 H, s), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,04 (2 H, m)

Etapa 3: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (compuesto 162)

El [1,4]dioxan-2-il-metanol (42 mg, 0,36 mmol, 2 eq.) se disolvió en DCM (3 mL) con NaH (14 mg, 0,36 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral). Después de 30 min, el intermedio **38** (50 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) se añadió a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **162**.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)

MW (calc.): 344,4; MW (obs.): 345,0

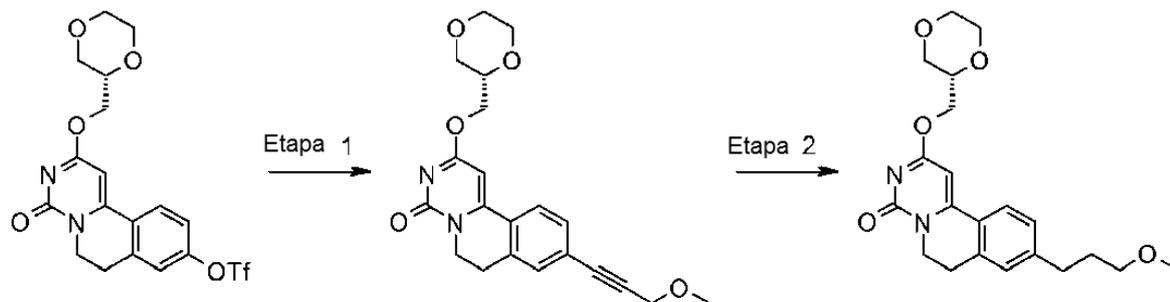
Compuesto 163: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general L usando el intermedio **6** y éster oxetan-3-ilmetílico de ácido metansulfónico.

Compuesto 164: 9-(3-ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Una solución del intermedio **6** (1,15 g, 3,48 mmol, 1 eq.) y 3-ciclopropan-1-ol (0,349 g, 3,48 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano se desgasificó con argón durante 10 min. PPh₃ (1,096 g, 4,18 mmol, 1,2 eq.) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min más. DIAD (0,745 mL, 3,83 mmol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 3-Ciclopropilpropan-1-ol (0,150 mg, 1,49 mmol, 0,43 eq.) y PPh₃ (0,30 g, 1,14 mmol, 0,33 eq.) se añadieron. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y DIAD (0,350 mL, 1,80 mmol, 5,2 eq.) se añadió. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el compuesto **164**.

(¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,93 (1H, d), 6,97-6,92 (2 H, m), 6,53 (1H, s), 4,24-4,23 (2H, m), 4,08 (2H, t), 4,00 (2H, t), 3,98-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,37 (1H, t), 2,96 (2H, t), 1,84-1,80 (2H, m), 1,36-1,30 (2H, m), 0,81-0,63 (1H, m), 0,42-0,39 (2H, m), 0,04-0,02 (2H, m) MW (calc.): 412,5; MW (obs.): 413,0 (M+1)

Compuesto 165: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

intermedio 9

intermedio 39

Compuesto 165

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 39)

El intermedio **39** se preparó por medio del método general G usando el intermedio **9** y 3-metoxi-propino.

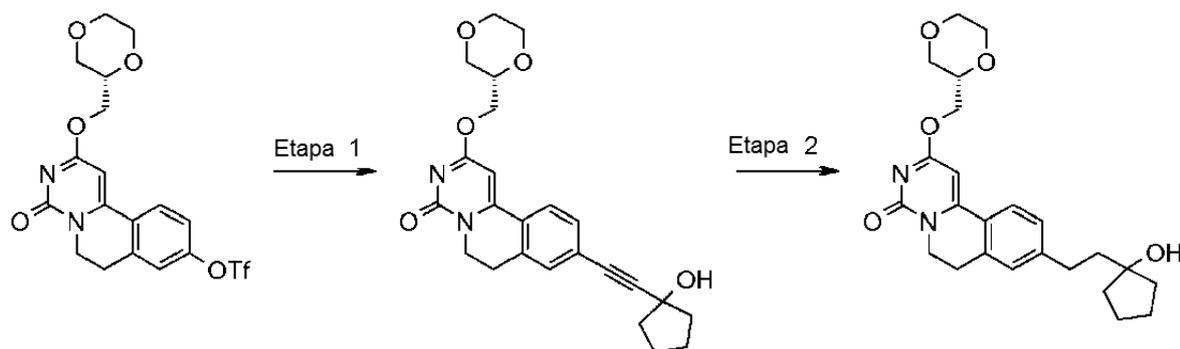
(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,50 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,70 (5 H, m), 3,55 - 3,50 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)

MW (calc.): 382,4; MW (obs.): 383,4 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 165)

El compuesto **165** se preparó por medio del método general I usando el intermedio **39**.

Compuesto 166: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



intermedio 9

intermedio 40

Compuesto 166

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 40)

- 5 El intermedio **40** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **9** y 3-metoxi-propino. (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,54 (1 H, d), 7,31 (1 H, d), 7,26 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,39 - 4,30 (2 H, m), 4,12 (2 H, t), 3,95 - 3,91 (1 H, m), 3,82 - 3,58 (5 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,16 (1 H, s), 2,89 (2 H, t), 2,05 - 1,98 (4 H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m)

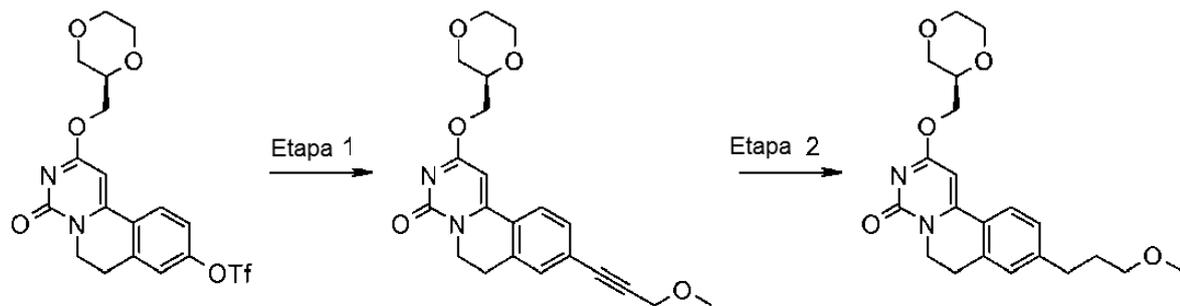
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 166)

- 10 El compuesto **166** se preparó por medio del método general **I** usando el intermedio **40**.

Compuesto 167: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **10** y 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol.

- 15 **Compuesto 168:** 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



intermedio 10

intermedio 41

Compuesto 168

Etapa 1: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 40)

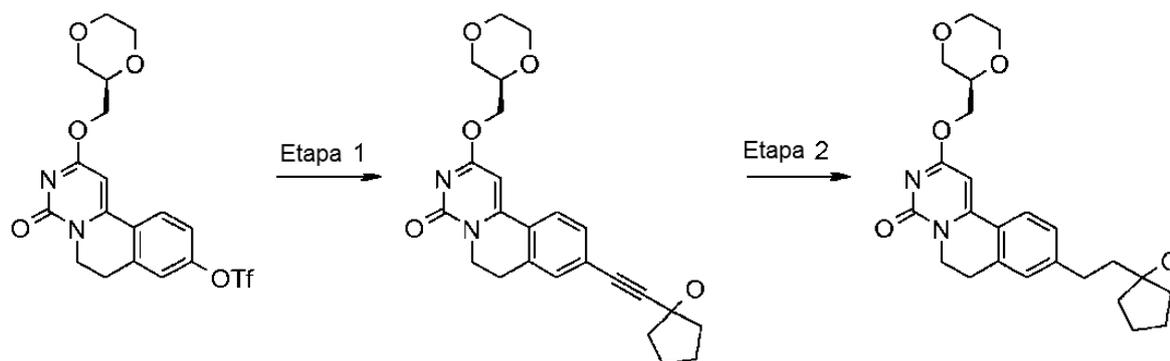
- 20 El intermedio **41** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **10** y 3-metoxi-propino.

(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,33 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,32 - 4,27 (2 H, m), 4,23 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1 H, m), 3,76 - 3,49 (5 H, m), 3,40 - 3,34 (4 H, m), 2,90 (2 H, t)

Etapa 2: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 165)

- 25 El compuesto **168** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **41**.

Compuesto 169: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



intermedio 10

intermedio 42

Compuesto 169

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermedio 42)

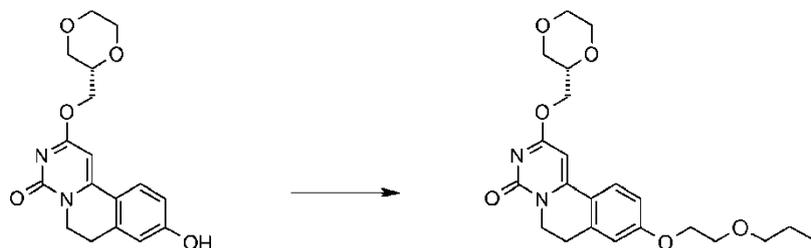
- 5 El intermedio **42** se prepara por medio del método general **G** usando el intermedio **10** y 1-Etínil-ciclopentanol.

(¹H, CDCl₃) δ ppm 7,47 (1 H, d), 7,25 (1 H, d), 7,20 (1 H, s), 6,22 (1 H, s), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1H, m), 3,77 - 3,52 (5 H, m), 3,38 (1H, t), 2,83 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (4H, m), 1,85 - 1,67 (4H, m)

Etapa 2: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto 169)

- 10 El compuesto **169** se prepara por medio del método general **I** usando el intermedio **42**.

Compuesto 170: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

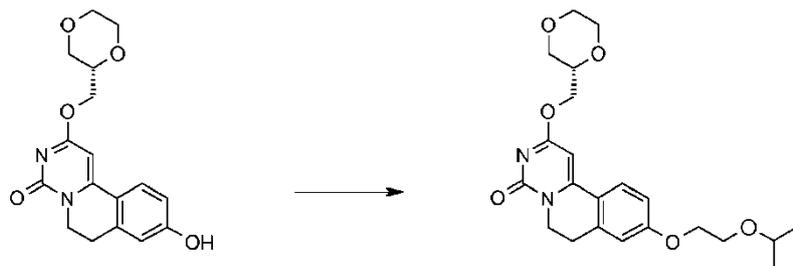


intermedio 6

Compuesto 170

- 15 El intermedio **6** (0,15 g, 0,45 mmol, 1 eq.), 2-propoxi-etanol (63 μL, 0,55 mmol, 1,2 eq.) y PPh₃ (144 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N₂. DIAD (0,108 mL, 0,55 mmol, 1,2 eq.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 0,5 eq. de DIAD y PPh₃ se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h extra. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **170**.
- 20

Compuesto 171: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

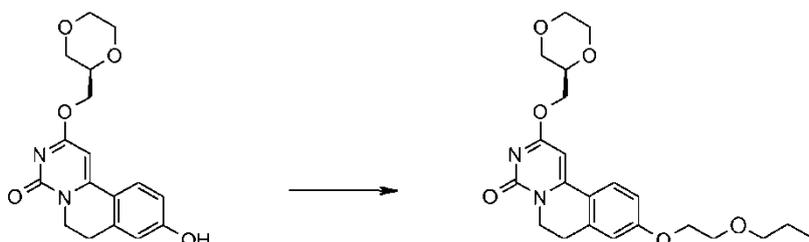


intermedio 6

Compuesto 171

El intermedio **6** (0,15 g, 0,45 mmol, 1 eq.), 2-isopropoxi-etanol (63 μ L, 0,55 mmol, 1,2 eq.) y PPh_3 (144 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2 . DIAD (0,108 mL, 0,55 mmol, 1,2 eq.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. 0,5 eq. de DIAD y PPh_3 se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **171**.

Compuesto 172: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

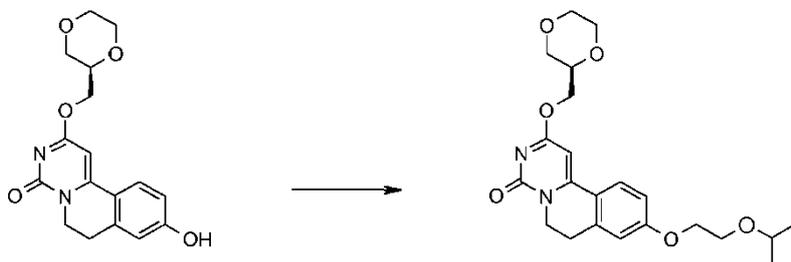


10 intermedio 7

Compuesto 172

El intermedio **7** (0,25 g, 0,76 mmol, 1 eq.), 2-propoxi-etanol (105 μ L, 0,91 mmol, 1,2 eq.) y PPh_3 (238 mg, 0,91 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2 . DIAD (0,180 mL, 0,91 mmol, 1,2 eq.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 0,3 eq. de DIAD y PPh_3 se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h extra. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **172**.

Compuesto 173: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



20 intermedio 7

Compuesto 173

El intermedio **7** (0,25 g, 0,76 mmol, 1 eq.), 2-isopropoxi-etanol (105 μ L, 0,91 mmol, 1,2 eq.) y PPh_3 (238 mg, 0,91 mmol, 1,2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2 . DIAD (0,180 mL, 0,91 mmol, 1,2 eq.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. 0,3 eq. de DIAD y PPh_3 se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó en columna de gel de sílice para dar el compuesto **173**.

Compuesto 174: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

Etapa 1: 3-metoxi-propil-trifluoroborato de potasio

30



intermedio 43

En un recipiente de base redonda de 2 bocas equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición se cargó con Mg (471 mg, 19,20 mmol, 3 eq.) y Et_2O (2 mL) bajo N_2 . Una gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro se añadió seguido por dos gotas de dibromoetano. Una vez que las primeras burbujas aparecieron, se añadió 1-bromo-3-metoxi-propano (1 g, 6,54 mmol, 1 eq.) en Et_2O (10 mL) gota a gota. Después de completar la adición, la

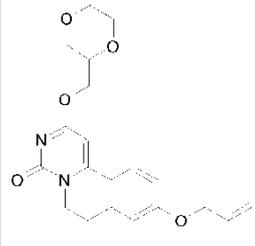
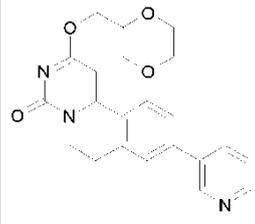
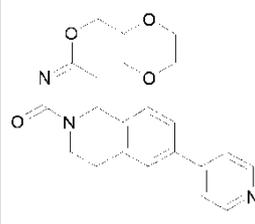
35

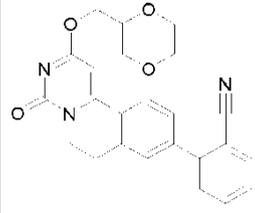
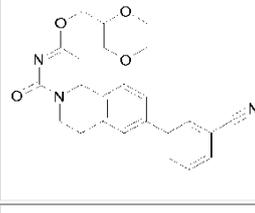
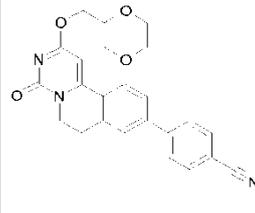
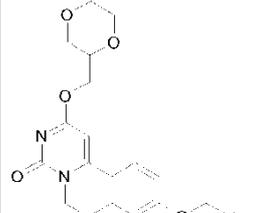
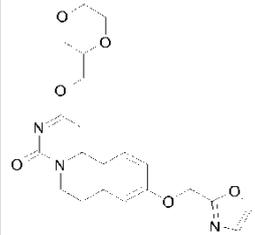
- suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En un recipiente separado, purgado con N₂, una solución hecha de B(OMe)₃ (1,1 mL, 9,81 mmol, 1,5 eq.) en THF (12 mL) se enfrió hasta -78 °C. A esta solución, la suspensión de bromuro de 3-metoxi-propilmagnesio se añadió gota a gota por medio de una aguja de doble extremo. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a -78 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 h.
- 5 Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, una solución acuosa saturada de KHF₂ (5,8 mL, 4,5 M, 4,1 eq.) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se concentró al vacío. Los sólidos secos se trituraron con acetona caliente y se filtraron para remover sales inorgánicas. El filtrado resultante se concentró y el residuo sólido se trituró con Et₂O. 3-metoxi-propil-trifluoroborato de potasio, intermedio **43**, se filtró y se secó al vacío.
- 10 (¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,19 - 3,13 (5 H, m), 1,38 - 1,29 (2 H, m), -0,1 - 0,19 (2 H, m)

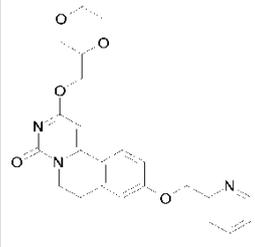
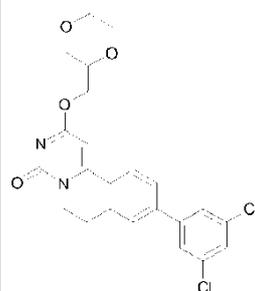
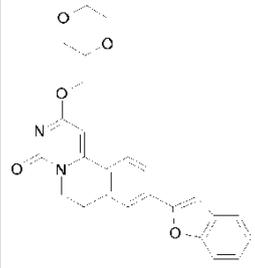
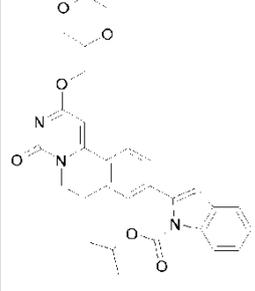
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

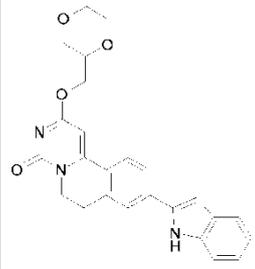
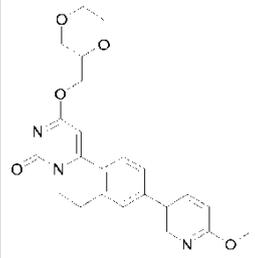
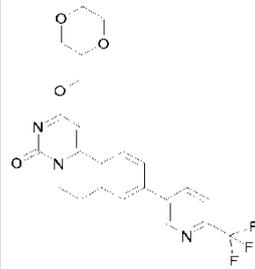
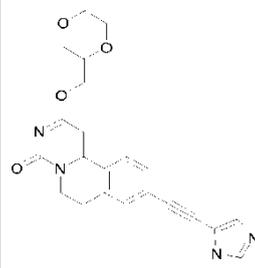
El compuesto **174** se prepara por medio del método general **E** usando los intermedios **9** y **43**.

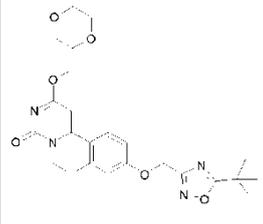
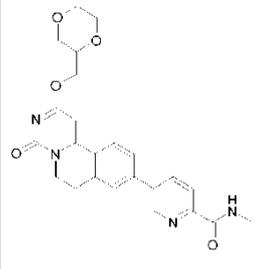
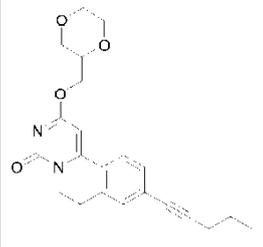
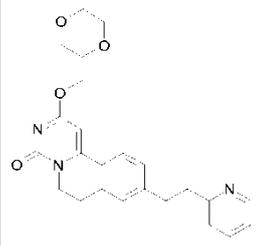
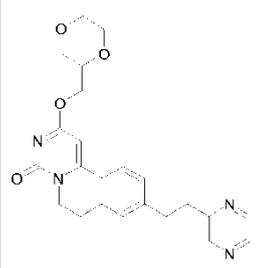
Tabla II: Datos de espectros de masa de los compuestos de la invención

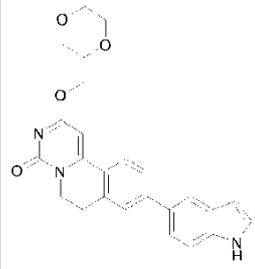
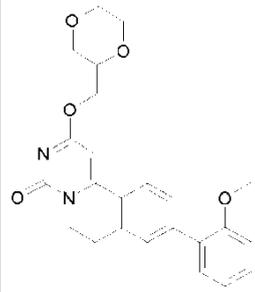
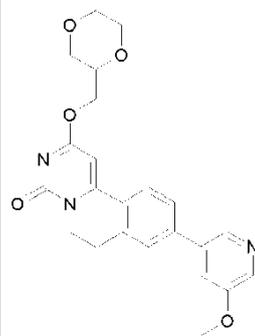
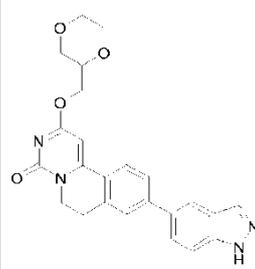
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
1		9-Aliloxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
2		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	NA
3		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	392

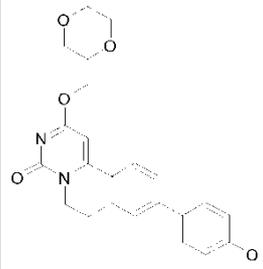
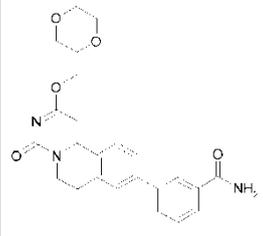
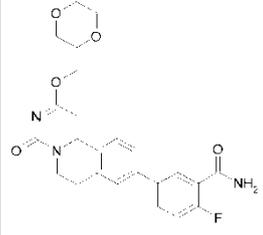
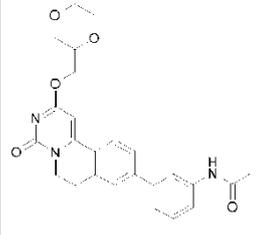
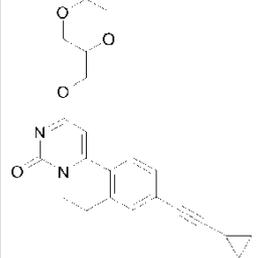
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
4		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
5		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
7		[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo	369	370
8		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	412

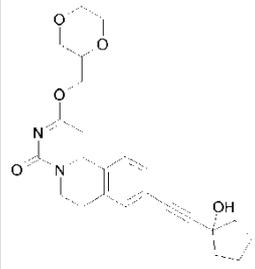
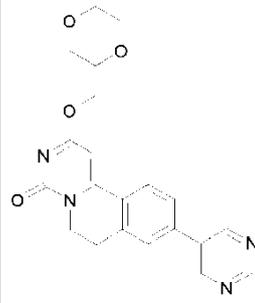
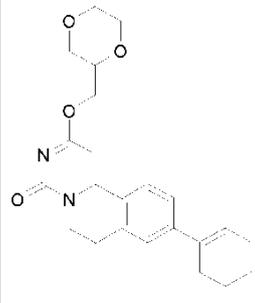
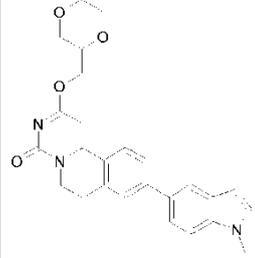
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
9		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
10		9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
11		9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	NA
12		Éster ter-butílico de ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico	529	530

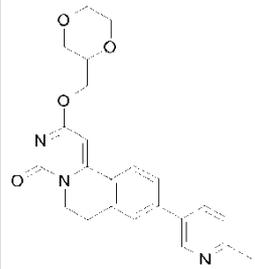
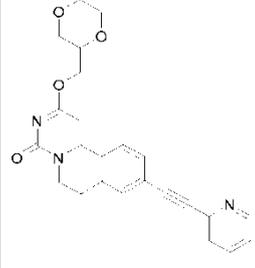
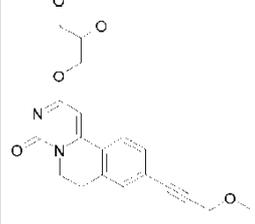
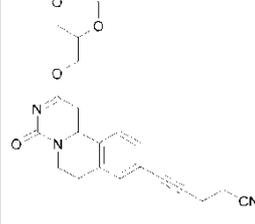
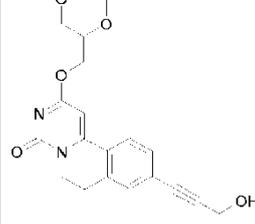
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
13		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
14		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a] isoquinolin-4-ona	421	422
15		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	459	460
16		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419

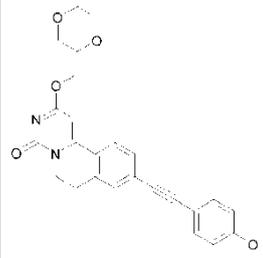
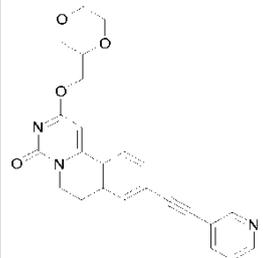
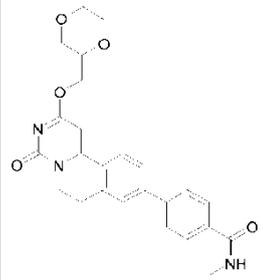
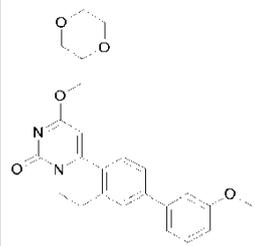
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
17		9-(5-ter-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((1,4)dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	468	469
18		Metilamida del ácido 5-[2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carboxílico	448	449
19		2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
20		2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	419	420
21		2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421

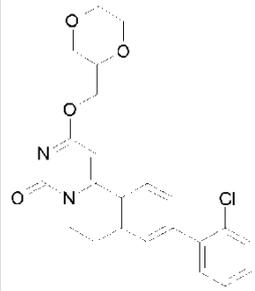
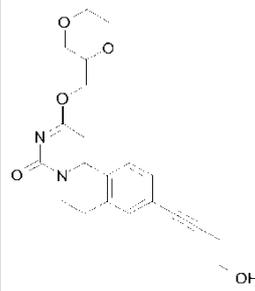
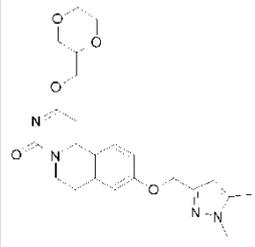
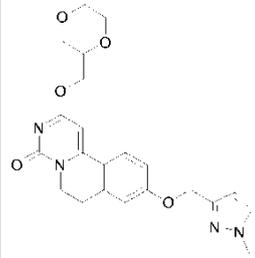
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
22		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
23		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
24		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
25		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	431

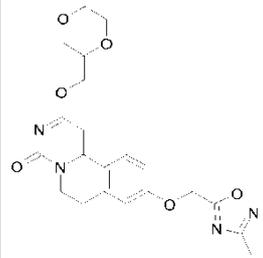
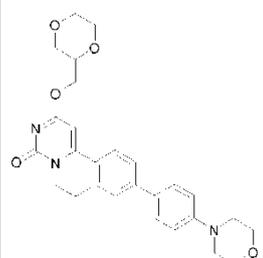
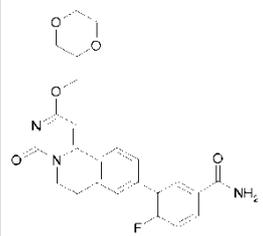
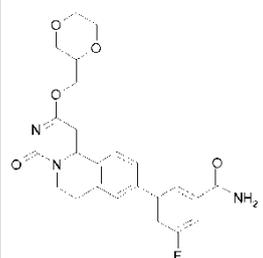
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
26		2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
27		3-[2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida	433	434
28		5-[2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida	451	452
29		N-{3-[2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida	447	448
30		9-Ciclopropiletinil-2-((1,4)dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379

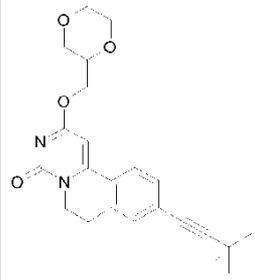
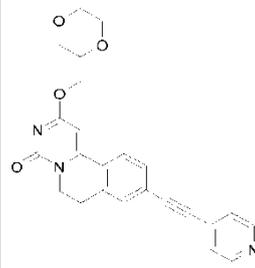
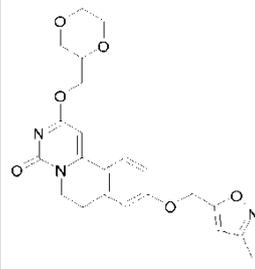
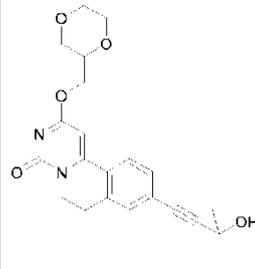
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
31		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
32		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	392	393
33		9-Ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
34		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444

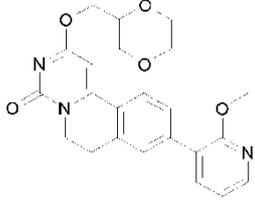
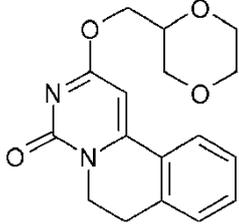
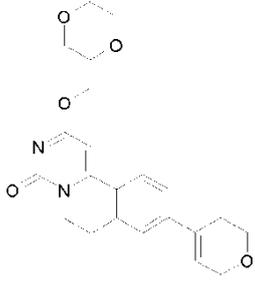
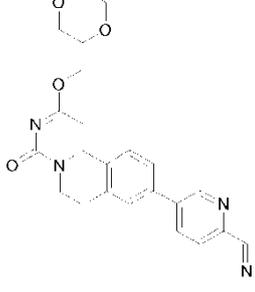
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
35		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
36		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
37		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
38		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inonitrilo	391	392
39		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	368	369

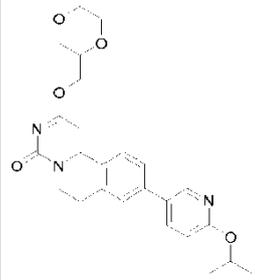
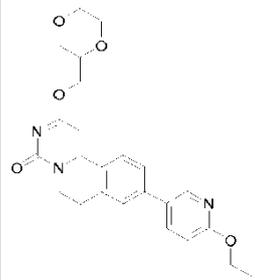
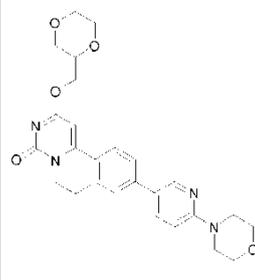
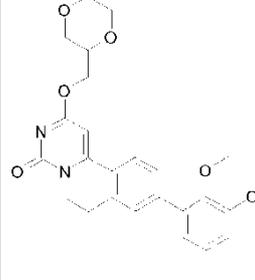
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
40		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	444	445
41		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
42		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida	447	NA
43		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421

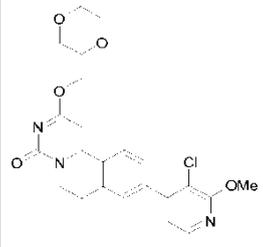
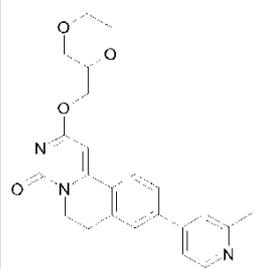
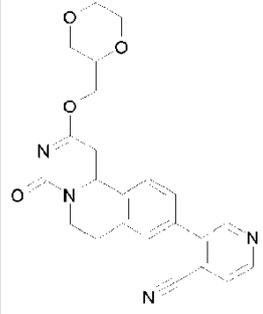
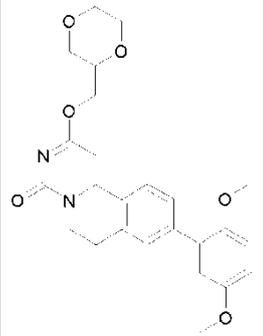
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
44		9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
45		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	NA
46		9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	439
47		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
48		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
49		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida	451	452

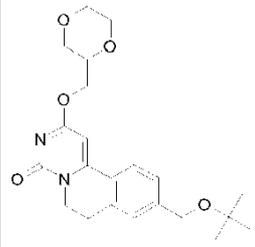
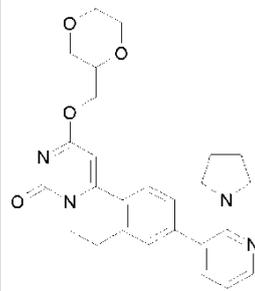
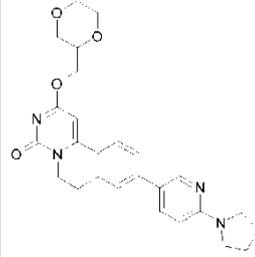
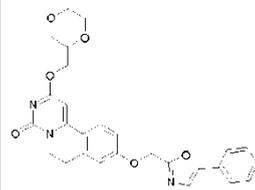
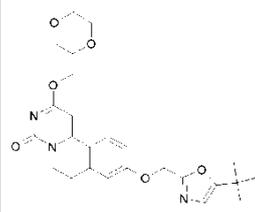
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
52		9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
53		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
54		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
55		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397

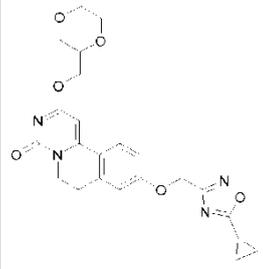
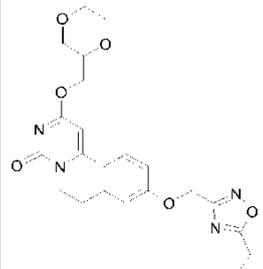
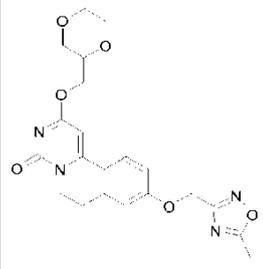
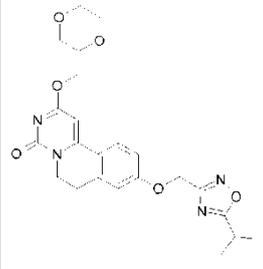
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
56		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
57		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	314	NA
58		9-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
59		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo	416	417

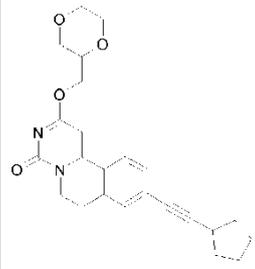
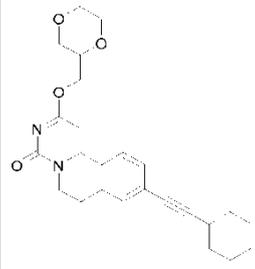
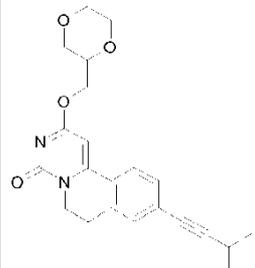
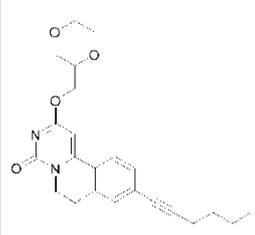
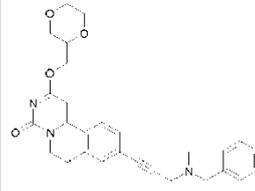
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
60		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450
61		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
62		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	476	477
63		9-(2,3-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451

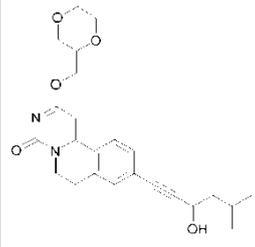
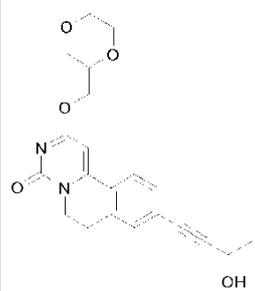
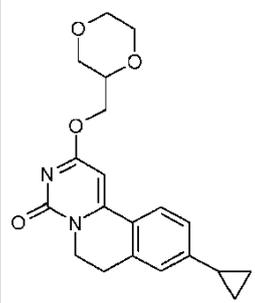
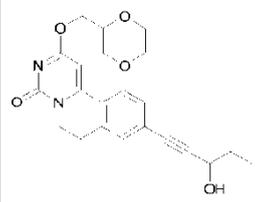
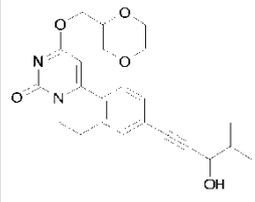
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
64		9-(3-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	455	456
65		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
66		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo	416	417
67		9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451

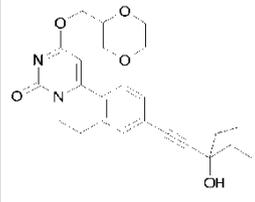
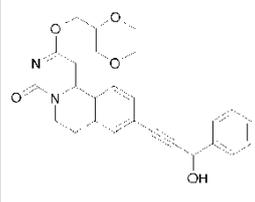
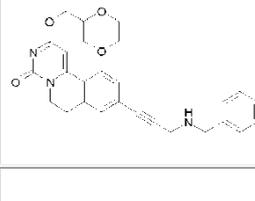
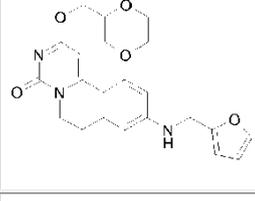
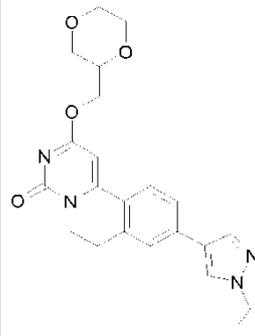
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
68		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	474	475
69		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
70		9-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	451	452
71		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo	416	417

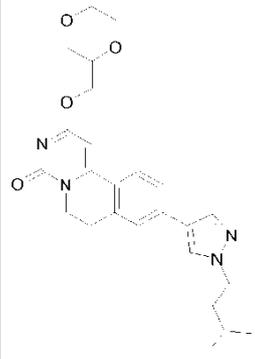
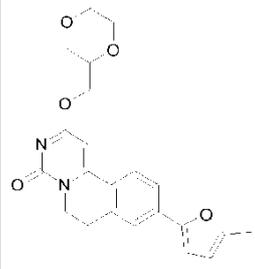
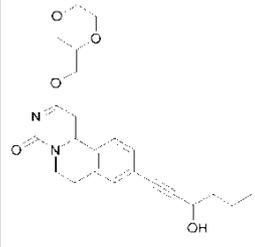
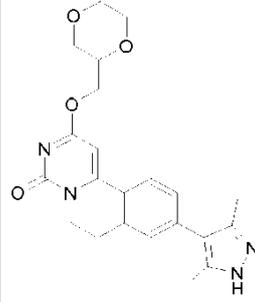
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
72		9-ter-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
73		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
74		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
75		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	487	488
76		9-(5-ter-Butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	467	NA

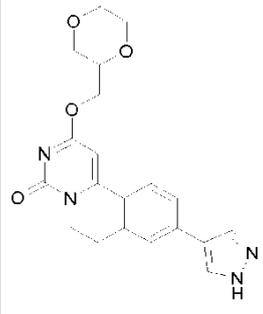
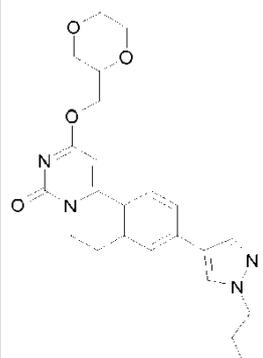
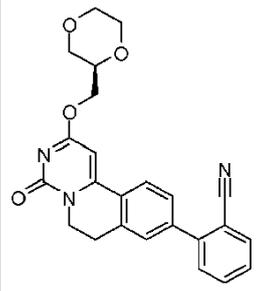
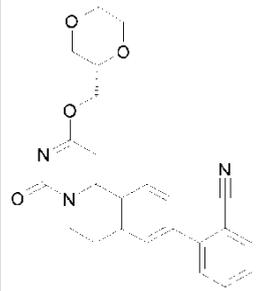
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
77		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453
78		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
79		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
80		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	454	455

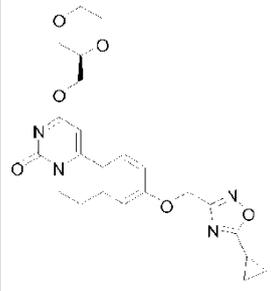
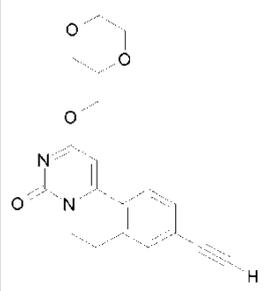
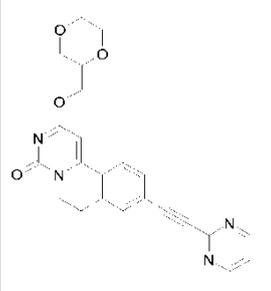
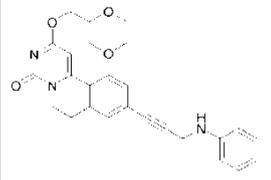
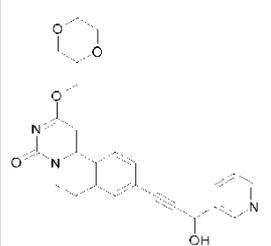
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
81		9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	406	407
82		9-Ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
83		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
84		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
85		9-[3-(Bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	471	472

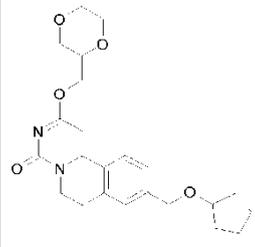
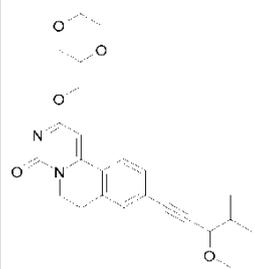
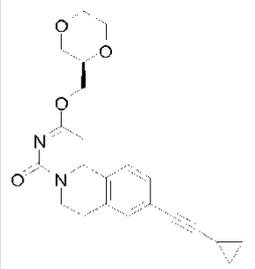
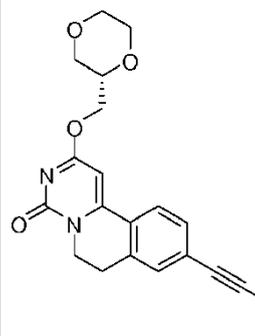
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
86		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
87		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
88		9-Ciclopopil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	354	355
89		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
90		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411

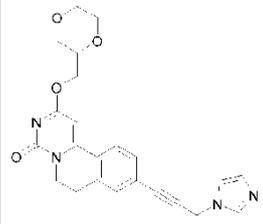
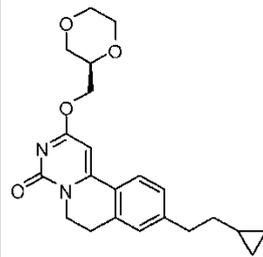
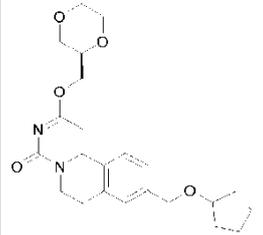
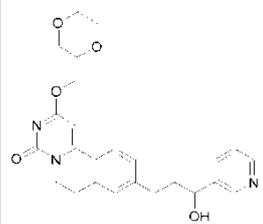
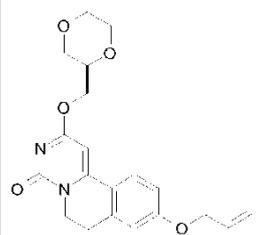
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
91		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
92		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
93		9-(3-Bencilamino-prop-1-inil)-2-((1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	457	458
94		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-((furan-2-ilmetil)-amino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	409	410
95		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	408	409

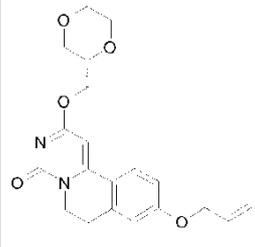
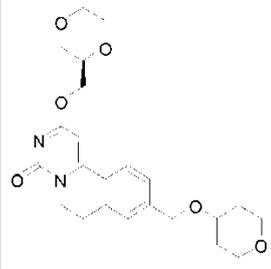
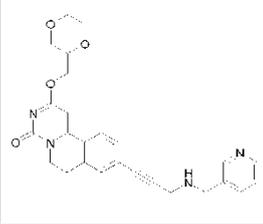
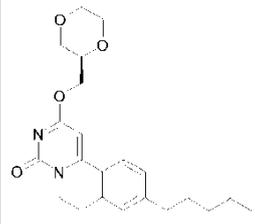
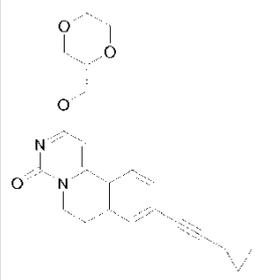
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
96		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butyl)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
97		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
98		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411
99		9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	408	409

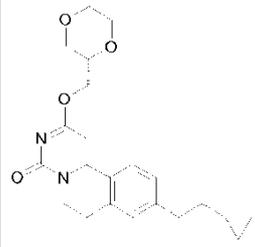
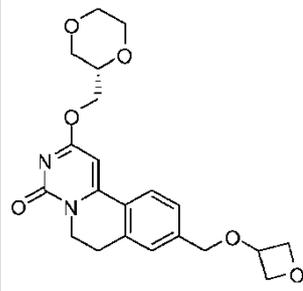
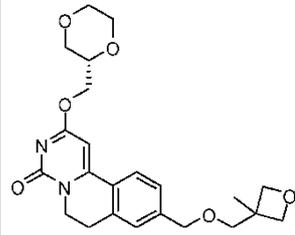
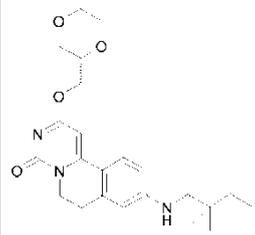
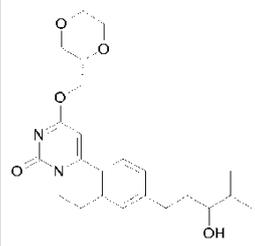
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
100		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
101		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzoniitrilo	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzoniitrilo	415	416

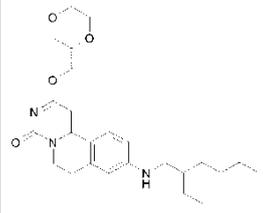
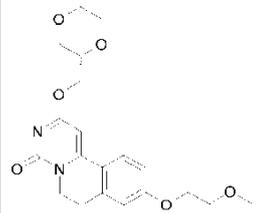
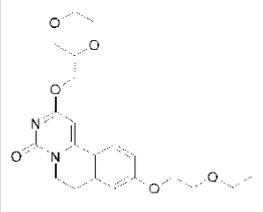
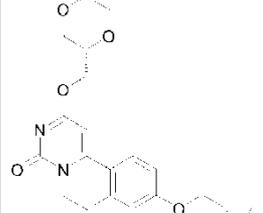
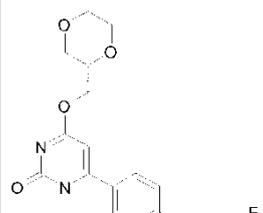
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
104		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453
105		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	338	331
106		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
107		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444
108		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	445	446

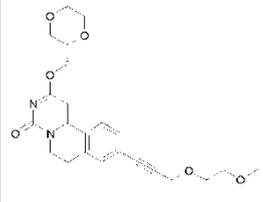
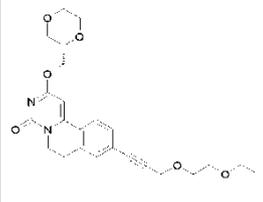
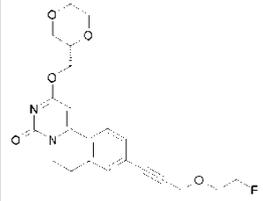
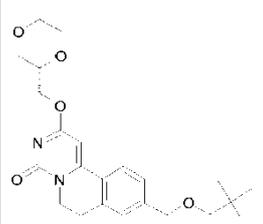
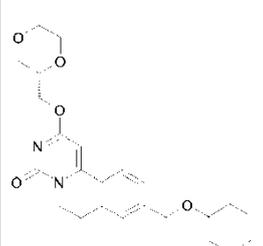
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
109		9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
110		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
111		9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381

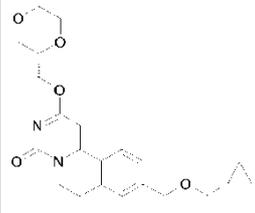
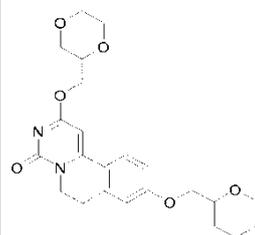
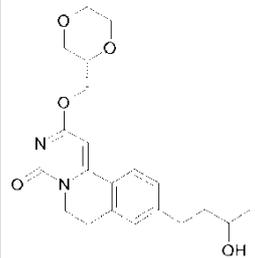
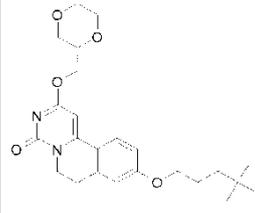
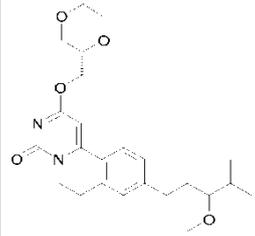
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
113		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419
114		9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
115		9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
116		2-((1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450
117		9-Aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371

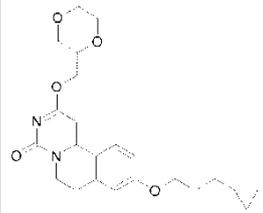
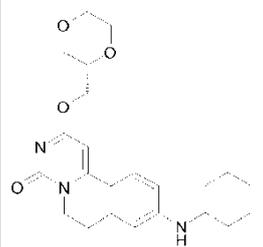
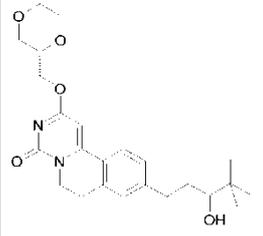
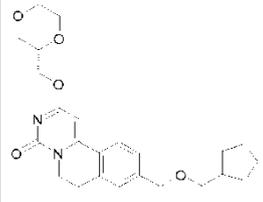
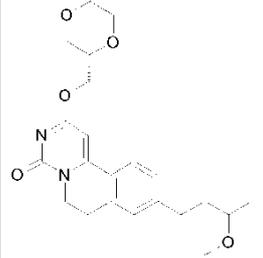
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
118		9-Aliloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
119		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidropiran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
120		2-((1,4)Dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385
122		9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379

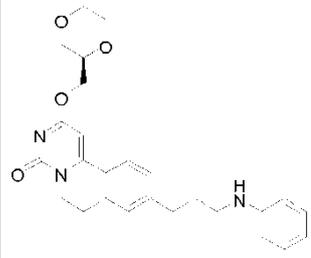
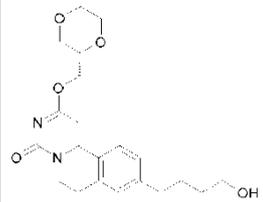
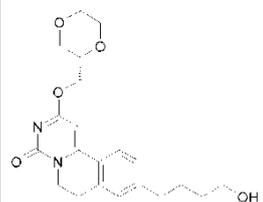
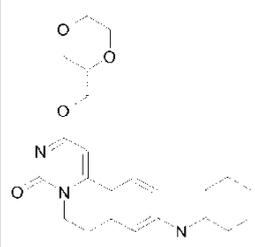
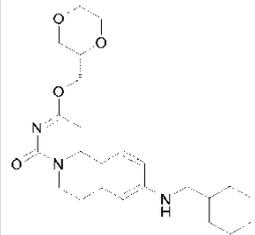
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
123		9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
126		9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415

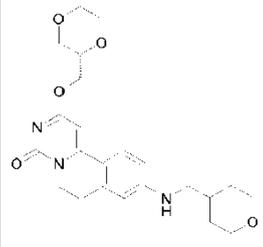
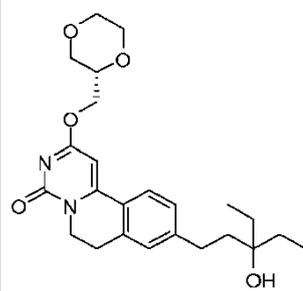
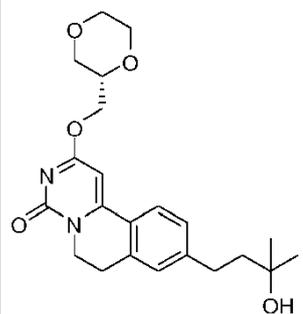
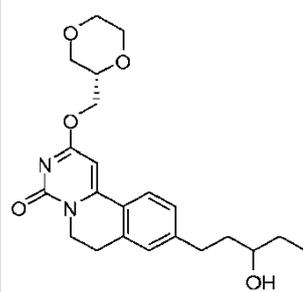
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
128		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	402	403
131		9-Ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	376	377

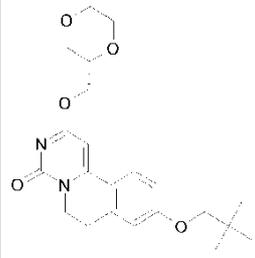
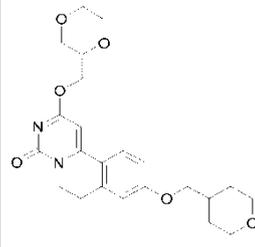
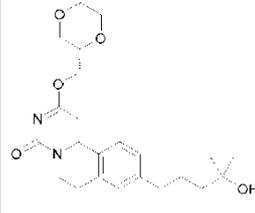
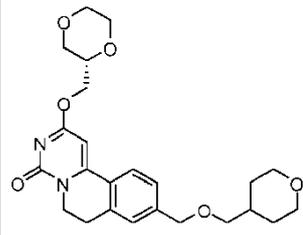
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
133		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
136		9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
137		9-Ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

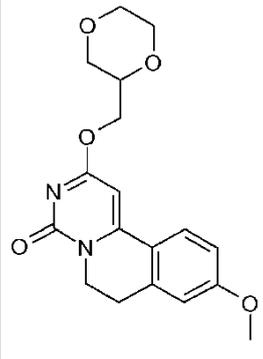
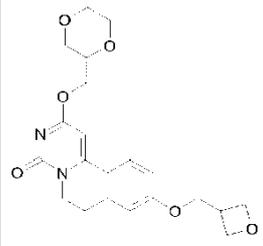
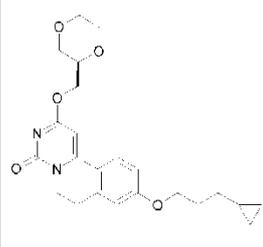
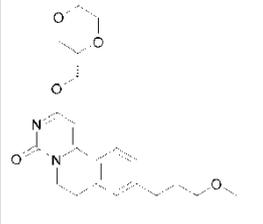
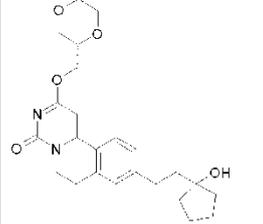
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
138		9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidropiran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxibutil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
141		9-(4,4-Dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429

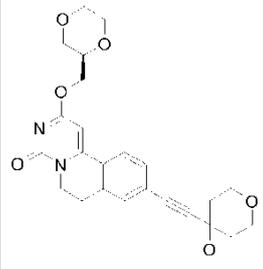
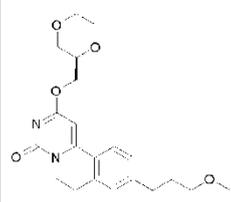
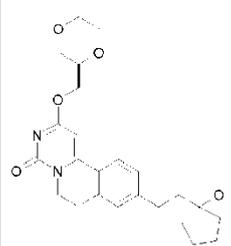
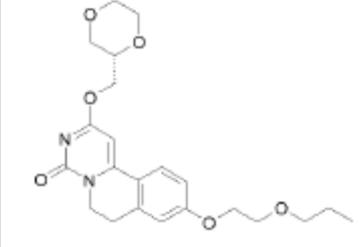
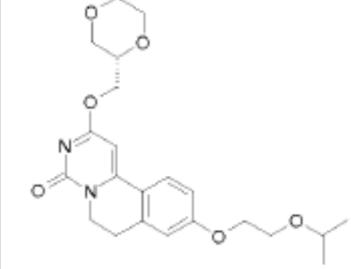
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
143		9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
145		9-Ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
147		9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxibutil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
149		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxipentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxibutil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
152		9-(Ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
153		9-(Ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
154		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	427	428
155		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
158		9-(2,2-Dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	442	443

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
162		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
164		9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
165		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxiciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
167		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417

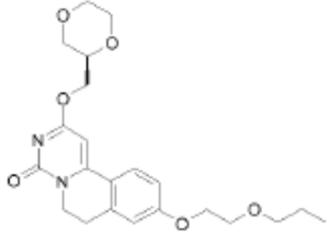
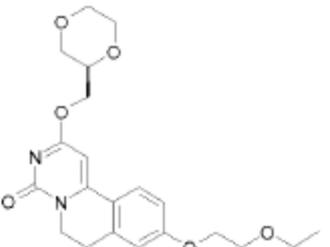
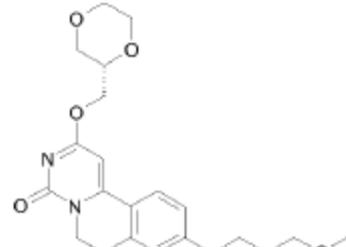
	MW: Peso molecular	calc.: calculado	obs.: observado	
Comp N.º	Estructuras	Nombre	MW (calc.)	MW (obs.)
172		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-pirido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

Tabla III: Datos de RMN de los compuestos de la invención

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
1	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 6,89 (1 H, dd), 6,78 (1 H, d), 6,26 (1 H, s), 6,13 - 5,94 (1 H, m), 5,48 - 5,24 (2 H, m), 4,59 (2 H, dt), 4,48 - 4,30 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,10 - 4,02 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,57 (4 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t)
2	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
3	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,77 (2 H, br. s.), 7,86 (1 H, d), 7,76 - 7,46 (4 H, m), 6,48 (1 H, br. s.), 4,60 - 4,36 (2 H, m), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,94 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,15 (2 H, br. s.)
4	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,83 - 7,94 (2 H, m), 7,78 - 7,71 (1 H, m), 7,67 - 7,53 (4 H, m), 6,48 (1 H, s), 4,53 - 4,43 (2 H, m), 4,34 - 4,27 (2 H, m), 4,07 - 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
5	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,90 (1 H, d), 7,87- 7,79(2 H, m), 7,73 - 7,69 (1 H, m), 7,65 - 7,56 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
6	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 - 7,68 (5 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
7	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 4,86 (2 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 (2 H, t)
8	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
9	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,63 (1 H, d), 7,75 (1 H, td), 7,64 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 7,29 - 7,24 (1 H, m), 6,99 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,29 (2 H, d), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
10	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,49 (3 H, d), 7,40 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (5 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,09 (2 H, t)
11	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,87 (1 H, d), 7,83 - 7,76 (2 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,41 - 7,32 (1 H, m), 7,31 - 7,23 (3 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,43 (1 H, s), 4,46 (2 H, br. s.), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,97 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
12	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,20 (1 H, d), 7,76 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,35 (2 H, m), 7,336 - 7,26 (1 H, m), 6,68 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,08 - 3,96 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,42 (9 H, s)
13	(^1H $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
14	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,50 - 7,46 (1 H, m), 6,87 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
15	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,97 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,83 (2 H, dd), 7,63 (1 H, dd), 7,55 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 3,99 (1 H, tt), 3,91 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
16	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)
17	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,03 (1 H, dd), 6,94 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,50 - 4,33 (2 H, m), 4,27 - 4,14 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 1,47 (9 H, s)
18	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,80 (1 H, d), 8,32 (1 H, d), 8,16 - 7,96 (2 H, m), 7,85 (1 H, d), 7,65 (1 H, dd), 7,57 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,60 (5 H, m), 3,58 - 3,44 (1 H, m), 3,20 - 3,02 (5 H, m)
19	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,28 - 4,18 (2 H, m), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,66 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 1,68 (2 H, sxt), 1,09 (3 H, t)

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
20	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)
21	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,53 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,95 (1 H, m), 3,93 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)
22	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, br. s.), 7,94 (1 H, s), 7,79 - 7,67 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,58 - 7,47 (2 H, m), 7,33 (1 H, t), 6,67 (1 H, br. s.), 6,43 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,04 (1 H, td), 3,97 - 3,65 (5 H, m), 3,61 - 3,48 (1 H, m), 3,11 (2 H, t)
23	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,50 (1 H, s), 7,45 - 7,32 (2 H, m), 7,13 - 7,01 (2 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,45 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, t), 3,08 (2 H, t)
24	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,56 - 8,45 (1 H, m), 8,38 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,42 (1 H, t), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,36 (2 H, m), 4,31 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
25	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,17 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,60 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
26	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,74 (1 H, d), 7,57 (3 H, d), 7,48 (1 H, s), 7,01 (2 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 3,99 (1 H, dd), 3,92 - 3,60 (8 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,06 (2 H, t)
27	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,18 (1 H, s), 7,84 (3 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,39 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,09 - 3,98 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
28	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, dd), 7,88 - 7,74 (2 H, m), 7,65 (1 H, d), 7,58 (1 H, s), 7,36 - 7,25 (1 H, m), 6,46 (1 H, s), 4,57 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,03 (1 H, td), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
29	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,80 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,50 - 7,32 (3 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 - 3,97 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,11 (2 H, t), 2,26 (5 H, s)
30	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,33 (1 H, s), 6,41 - 6,34 (1 H, m), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (1 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,56 - 1,45 (1 H, m), 1,01 - 0,83 (4 H, m)
31	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,38 (2 H, m), 4,31 - 4,17 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,18 - 1,75 (7 H, m), 1,29 (1 H, s)
32	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,32 (1 H, s), 9,04 (2 H, s), 7,90 (1 H, d), 7,66 (1 H, dd), 7,58 (1 H, s), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,27 (2 H, m), 4,11 - 3,99 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,17 (2 H, t)
33	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, t), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,45 (2 H, d), 2,29 (2 H, dd), 1,91 - 1,58 (4 H, m)
34	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,07 (1 H, d), 7,97 (1 H, s), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,62 - 7,53 (2 H, m), 7,39 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 6,52 (1 H, d), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,91 - 3,76 (5 H, m), 3,71 - 3,58 (2 H, m), 3,55 - 3,47 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,29 (1 H, s), 3,10 (2 H, t)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
35	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,84 (1 H, d), 7,96 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,64 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t), 2,74 (3 H, s)
36	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, d), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,65 - 7,57 (3 H, m), 7,33 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,05 (1 H, s), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,07 (2 H, t)
37	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,24 (2 H, t), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,55 - 3,33 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)
38	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26 - 4,20 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,90 - 2,83 (2 H, m), 2,75 - 2,68 (2 H, m)
39	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,37 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 (2 H, s), 4,48 - 4,378 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
40	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,50 - 7,44 (3 H, m), 7,41 (1 H, s), 6,94 - 6,84 (2 H, m), 6,35 (1 H, s), 4,45 - 4,36 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,04 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,62 (8 H, m), 3,48 (1 H, dd), 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
41	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,78 (1 H, d), 8,59 (1 H, dd), 7,83 (1 H, dt), 7,71 (1 H, d), 7,54 (1 H, dd), 7,49 (1 H, s), 7,39 - 7,25 (1 H, m), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,30 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
42	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,93 (2 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,59 (3 H, m), 7,54 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,49 - 4,35 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,16 - 2,97 (5 H, m)
43	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,55 (1 H, br. s.), 7,50 - 7,37 (1 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,18 (1 H, br. s.), 7,00 (1 H, d), 6,46 (1 H, br. s.), 4,47 (2 H, d), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,98 - 3,66 (7 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,12 (2 H, br. s.), 1,83 (1 H, br. s.)
44	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
45	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,39 (1 H, d), 7,34 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,99 (1 H, td), 3,91 - 3,59 (7 H, m), 3,50 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,74 (2 H, t)
46	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,30 (1 H, s), 6,13 (1 H, s), 5,09 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (8 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,30 (3 H, s)
47	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,33 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,12 (2 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,23 - 4,143 (2 H, m), 4,02 - 3,89 (4 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,96 (2 H, t)
48	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,99 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,33 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 2,45 (3 H, s)
49	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,66 - 7,57 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,04 (2 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,35 - 4,24 (2 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,97 - 3,66 (9 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,32 - 3,20 (4 H, m), 3,10 (2 H, s)

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
50	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,92 - 7,78 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,36 - 7,24 (1 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,38 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,13 - 3,99 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
51	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,95 (1 H, t), 7,80 (1 H, d), 7,67 - 7,54 (3 H, m), 7,54 - 7,45 (1 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,35 (2 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
52	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, d), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,36 (9 H, s)
53	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,72 - 8,64 (2 H, m), 7,75 (1 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,48 - 7,42 (2 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,55 - 4,39 (2 H, m), 4,34 - 4,22 (2 H, m), 4,03 (1 H, dd), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
54	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 6,98 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,06 - 2,96 (2 H, m), 2,35 (3 H, s)
55	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,39 - 7,35 (1 H, m), 7,32 (1 H, d), 6,33 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,60 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t), 1,62 (6 H, s)
56	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,24 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,52 - 4,41 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,02 (4 H, s), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
58	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,43 (1 H, dd), 7,33 (1 H, d), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, dt), 4,53 - 4,34 (4 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,06 - 3,94 (3 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,62 - 2,50 (2 H, m)
59	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,02 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,97 - 7,80 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,36 - 4,25 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,16 (2 H, t)
60	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,43 (1 H, d), 7,86 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 5,44 - 5,31 (1 H, m), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,40 (6 H, d)
61	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,44 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,57 (1 H, dd), 7,48 (1 H, d), 6,85 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,37 (4 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t), 1,45 (3 H, t)
62	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,52 (1 H, d), 7,85 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,22 (2 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,58 (13 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,09 (2 H, s)
63	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,12 (1 H, m), 6,99 (2 H, ddd), 6,45 (1 H, s), 4,53 - 4,40 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,06 - 3,98 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,92 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
64	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,15 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,45 - 7,40 (1 H, m), 6,91 (1 H, d), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 (2 H, s), 4,07 - 3,98 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (4 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
65	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t), 2,68 (3 H, s)
66	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,88 (1 H, s), 8,82 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,53 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,00 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
67	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,50 (1 H, s), 6,88 - 7,03 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (11 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
68	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,50 (1 H, d), 7,74 (2 H, td), 7,55 (1 H, dd), 7,45 (1 H, s), 6,75 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,58 (9 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,70 (6 H, br. s.)
69	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,21 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,66 (2 H, ddd), 7,56 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (4 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,42 (3 H, t)
70	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 6,47 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,33 - 4,23 (2 H, m), 4,03 (6 H, d), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,59 - 3,48 (2 H, m), 3,08 (2 H, t)
71	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,00 (1 H, s), 8,87 (1 H, d), 7,87 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,52 - 7,48 (1 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
72	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,48 (2 H, s), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,42 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,30 (9 H, s)
73	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,19 (1 H, dd), 7,69 (1 H, d), 7,38 (2 H, ddd), 7,29 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,40 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,18 - 3,08 (4 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,82 - 1,72 (4 H, m)
74	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, d), 7,75 (2 H, td), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, s), 6,48 (1 H, d), 6,41 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,61 - 3,45 (5 H, m), 3,09 (2 H, t), 2,14 - 1,99 (4 H, m)
75	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,57 (2 H, m), 7,47 - 7,20 (5 H, m), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,56 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
76	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,75 (1 H, s), 6,31 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,53 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,32 (9 H, s)
77	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,14 (2 H, m), 3,96 (1 H, qd), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t), 2,29 - 2,17 (1 H, m), 1,30 - 1,24 (4 H, m)
78	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,30 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,580 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 3,02 - 2,85 (4 H, m), 1,41 (3 H, t)
79	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,95 (1 H, d), 6,32 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,52 - 4,37 (2 H, m), 4,28 - 4,20 (2 H, m), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,67 (3 H, s)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
80	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,26 (1 H, dt), 2,99 (2 H, t), 1,43 (6 H, d)
81	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,34 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,88 (1 H, m), 2,13 - 1,97 (2 H, m), 1,90 - 1,56 (6 H, m)
82	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, d), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,71 - 2,58 (1 H, m), 1,99 - 1,31 (10 H, m)
83	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,88 - 2,78 (1 H, m), 1,31 (6 H, d)
84	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,47 (2 H, t), 1,70 - 1,45 (4 H, m), 0,99 (3 H, t)
85	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,31 (5 H, m), 7,27 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (7 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,52 - 3,45 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,42 (3 H, s)
86	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,70 - 4,65 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00-3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,93 - 1,65 (4 H, m), 1,00 - 0,97 (6 H, m)
87	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,80 - 4,77 (1 H, m), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01-3,97 (1 H, m), 3,89 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,99 (1 H, d), 1,57 (3 H, d)
88	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,07 (1 H, d), 6,99 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,07 - 1,86 (1 H, m), 1,15 - 1,06 (2 H, m), 0,85 - 0,78 (2 H, m)
89	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,43 - 4,41 (1 H, m), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,87 - 3,40 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,67 - 1,65 (2 H, m), 0,98 (3 H, t)
90	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,28 - 4,25 (3 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,85 - 3,38 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,85 - 1,80 (1 H, m), 0,98 (6 H, t)
91	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,44 (1 H, s), 7,38 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,27 (1 H, S), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,67 - 3,60 (2 H, m) 3,52 - 3,46 (1 H, m), 3,37 - 3,35 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,66 - 1,62 (4 H, m), 0,99 (6 H, t)
92	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (2 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 7,43 - 7,32 (4 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,98 (1 H, m), 3,97 - 3,68 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,53 (1 H, s), 1,88 (3 H, s)
93	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,43 - 7,29 (7 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 - 3,95 (3 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t)
94	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
95	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,51 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,330 - 4,20 (4 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,87 (5 H, s), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,57 (4 H, t)
96	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,27 - 4,18 (4 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,86 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,88 - 1,79 (2 H, m), 1,69 - 1,59 (1 H, m), 1,00 (6 H, d)
97	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,03 (1 H, d), 7,67 - 7,63 (2 H, m), 7,05 (1 H, d), 6,65 (1 H, s), 6,28 (1 H, dd), 4,30 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,89 - 3,75 (3 H, m), 3,63 (2 H, dd), 3,50 (1 H, d), 3,39 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,37 (3 H, s)
98	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,66 - 4,61 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, t), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,88 (1 H, m), 3,88 - 3,46 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,90 - 1,89 (1 H, m), 1,81 - 1,77 (2 H, m), 1,57 - 1,54 (2 H, m), 1,00 (3 H, t)
99	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,33 - 7,28 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,85 (5 H, m), 3,54 - 3,47 (1 H, m), 3,07 (2 H, d), 2,36 (6 H, s)
100	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, br. s.), 8,07 (1 H, br. s.), 7,99 (1 H, d), 7,64 - 7,70 (2 H, m), 6,65 (1 H, s), 4,31 - 4,22 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,90 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,70 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,50 (1 H, m), 3,55 - 3,45 (1 H, m), 3,39 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
101	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,44 - 7,38 (1 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,48 - 4,348 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,15 (2 H, t), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,64 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
102	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,91 - 7,80 (2 H, m), 7,71 (1 H, dd), 7,62 - 7,45 (4 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
103	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,79 - 7,69 (1 H, m), 7,66 - 7,51 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,41 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,14 (2 H, t)
104	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,29 - 2,18 (1 H, m), 1,33 - 1,20 (4 H, m)
105	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,610 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)
106	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,18 (1 H, s), 8,88 (2 H, s), 7,72 (1 H, d), 7,60 - 7,53 (1 H, m), 7,51 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
107	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,54 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,32 (1 H, s), 7,26 - 7,22 (2 H, m), 6,81 (1 H, t), 6,75 (2 H, dd), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 - 4,17 (4 H, m), 4,00 - 3,91 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,97 (2 H, t)
108	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, d), 7,89 - 7,65 (3 H, m), 7,62 - 7,55 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,22 - 3,14 (1 H, m), 3,09 (2 H, t), 1,40 (1 H, t)
110	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
111	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,27 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 4,45 - 4,34 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,96 (1 H, qd), 3,86 - 3,60 (5 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,94 (2 H, t), 1,46 (1 H, tt), 0,94 - 0,86 (2 H, m), 0,86 - 0,79 (2 H, m)
112	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,43 - 3,35 (1 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,95 - 2,85 (1 H, m), 2,76 - 2,64 (1 H, m), 1,84 - 1,62 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)
113	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 5,00 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
114	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)
115	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,07 - 3,93 (2 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 1,82 - 1,70 (6 H, m), 1,62 - 1,50 (2 H, m)
117	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,45 (1 H, dd), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dd), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t)
118	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,44 (1 H, m), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dt), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
119	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,31 (1 H, s), 6,41 - 6,38 (1 H, m), 4,61 (2 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (3 H, dt), 3,89 - 3,60 (6 H, m), 3,53 - 3,43 (3 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,74 - 1,64 (2 H, m)
120	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, br. s.), 8,53 (1 H, br. s.), 7,73 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 7,29 (1 H, d), 6,36 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (3 H, m), 3,89 - 3,61 (7 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
121	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,64 (2 H, t), 1,63 (2 H, m), 1,37 - 1,29 (4 H, m), 0,94 - 0,86 (3 H, m)
122	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)
123	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
124	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,82 - 4,75 (2 H, m), 4,72 - 4,64 (3 H, m), 4,49 (2 H, s), 4,48 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, dd), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t)
125	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,54 (2 H, d), 4,48 - 4,36 (4 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,58 (2 H, s), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 1,36 (3 H, s)

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
126	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)
127	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, d), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,97 (1 H, td), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,42 - 3,35 (1 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,93 - 2,85 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 1,84 - 1,63 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)
128	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,51 (1 H, d), 6,63 (1 H, d), 6,49 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,46 - 4,356 (2 H, m), 4,21 - 4,11 (2 H, m), 3,97 (1 H, ddt), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,10 (2 H, d), 2,91 (2 H, t), 1,61 (1 H, m), 1,47 - 1,26 (8 H, m), 0,97 - 0,88 (6 H, m)
129	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,93 (1 H, dd), 6,82 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,22 - 4,14 (4 H, m), 4,03 - 3,94 (1 H, m), 3,88 - 3,628 (7 H, m), 3,53 - 3,453 (4 H, m), 2,97 (2 H, t)
130	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,29 - 6,24 (1 H, m), 4,46 - 4,32 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (4 H, m), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,88 - 3,54 (9 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, s), 1,23 (3 H, t)
131	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 - 7,67 (1 H, m), 6,93 - 6,86 (1 H, m), 6,78 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (7 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,01 - 2,93 (2 H, m), 1,37 - 1,227 (1 H, m), 0,73 - 0,65 (2 H, m), 0,42 - 0,34 (2 H, m)
132	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,93 (1 H, s), 6,82 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 4,90 - 4,82 (1 H, m), 4,74 - 4,67 (1 H, m), 4,48 - 4,28 (3 H, m), 4,26 - 4,14 (3 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,90 - 3,58 (5 H, m), 3,53 - 3,41 (1 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m)
133	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)
134	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,37 - 4,49 (4 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (1 H, m), 3,93 - 3,44 (12 H, m), 3,05 - 2,94 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)
135	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,47 - 7,42 (1 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,73 - 4,67 (1 H, m), 4,62 - 4,54 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,94 - 3,60 (7 H, m), 3,56 - 3,43 (1 H, m), 3,05 - 2,96 (2 H, m)
136	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,06 - 3,92 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,09 - 2,96 (2 H, m), 0,97 (9 H, s)
137	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,64 (1 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,27 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,94 (1 H, m), 3,93 - 3,59 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,45 - 3,34 (1 H, m), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,05 - 1,90 (2 H, m), 1,82 - 1,71 (2 H, m), 1,48 - 1,18 (6 H, m)
138	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,58 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,176 (2 H, m), 4,05 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,38 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 1,20 - 1,05 (1 H, m), 0,63 - 0,54 (2 H, m), 0,29 - 0,20 (2 H, m)
139	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, s), 6,91 (1 H, m), 6,81 (1 H, m), 6,27 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 4,25 - 4,21 (2 H, m), 4,10 - 3,41 (12 H, m), 2,96 (2 H, t), 2,01 - 1,84 (1 H, m), 1,76 - 1,36 (5 H, m)
140	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,91 (1 H, d), 7,28 - 7,18 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,32 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,92 - 3,71 (3 H, m), 3,70 - 3,43 (4 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m), 2,78 - 2,58 (2 H, m), 1,68 - 1,58 (2 H, m), 1,08 (3 H, d)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
141	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)
142	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,40 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 3,99 - 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,39 (3 H, s), 3,00 - 2,93 (3 H, m), 2,83 - 2,82 (1 H, m), 2,66 - 2,64 (1 H, m), 1,95 - 1,91 (1 H, m), 1,75 - 1,73 (2 H, m), 0,90 (6 H, t)
143	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78-0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
145	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,47 (1 H, d), 6,55 - 6,48 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (2 H, m), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,83 (5 H, dd), 3,53 - 3,43 (1 H, m), 3,40 - 3,28 (1 H, m), 2,89 (2 H, t), 2,13 - 1,98 (2 H, m), 1,86 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,63 (1 H, m), 1,50 - 1,11 (5 H, m)
146	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,95 - 7,87 (1 H, m), 7,29 - 7,19 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,54 - 4,44 (1 H, m), 4,29 - 4,21 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (2 H, m), 3,91 - 3,72 (3 H, m), 3,70 - 3,54 (2 H, m), 3,54 - 3,43 (1 H, m), 3,43 - 3,34 (1 H, m), 3,06 - 2,81 (4 H, m), 2,63 - 2,52 (1 H, m), 1,81 - 1,64 (1 H, m), 1,52 - 1,36 (1 H, m), 0,81 (9 H, s)
147	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,38 - 7,32 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,56 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,94 - 3,5994 (4 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,40 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 2,30 - 2,16 (1 H, m), 1,86 - 1,72 (2 H, m), 1,66 - 1,51 (5 H, m), 1,35 - 1,20 (2 H, m)
148	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,12 (1 H, d), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,34 - 3,30 (4 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,81 - 2,60 (2 H, m), 1,89 - 1,676 (2 H, m), 1,18 (3 H, d)
149	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,62 (1 H, d), 7,23 - 7,13 (4 H, m), 6,71 (1 H, t), 6,58 (2 H, d), 6,12 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,08 - 3,98 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m)
150	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,69 (2 H, t), 1,89 - 1,62 (2 H, m), 1,52 - 1,45 (2 H, m), 1,31 - 1,30 (1 H, m), 1,20 (3 H, d)
151	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,70 (2 H, t), 1,76 - 1,60 (4 H, m), 1,31 - 1,26 (1 H, m)
152	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,513 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60-1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)
153	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,52 - 7,46 (1 H, m), 6,55 - 6,50 (1 H, m), 6,40 - 6,36 (1 H, m), 6,19 (1 H, s), 4,48 - 4,33 (2 H, m), 4,23 - 4,13 (2 H, m), 4,04 - 3,92 (1 H, m), 3,85 (5 H, d), 3,56 - 3,42 (1 H, m), 3,06 - 2,99 (2 H, m), 2,93 - 2,84 (2 H, m), 1,92 - 1,50 (6 H, m), 1,36 - 1,12 (3 H, m), 1,08 - 0,91 (2 H, m)
154	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,59 - 6,49 (1 H, m), 6,44 - 6,35 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 4,05 - 3,93 (3 H, m), 3,92 - 3,59 (5 H, m), 3,56 - 3,32 (3 H, m), 3,16 - 3,07 (2 H, m), 2,96 - 2,84 (2 H, m), 1,98 - 1,80 (1 H, m), 1,79 - 1,64 (2 H, m), 1,428 - 1,28 (2 H, m)

ES 2 643 379 T9

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
155	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,54 - 7,46 (1 H, m), 7,14 - 7,08 (1 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 4,35 - 4,21 (2 H, m), 4,13 - 3,99 (2 H, m), 3,91 - 3,80 (1 H, m), 3,79 - 3,45 (5 H, m), 3,41 - 3,30 (1 H, m), 2,86 (2 H, t), 2,64 - 2,54 (2 H, m), 1,67 - 1,58 (2 H, m), 1,45 (4 H, d), 0,80 (6 H, m)
156	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,23 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,82 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, br. t), 2,79 - 2,70 (2 H, m), 1,82 - 1,74 (2 H, m), 1,30 (6 H, s)
157	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,59 (1 H, m), 7,25 - 7,20 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,16 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,44 (7 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,92 - 2,81 (1 H, m), 2,78 - 2,67 (1 H, m), 1,87 - 1,68 (2 H, m), 1,62 - 1,42 (2 H, m), 0,96 (3 H, s)
158	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s)
159	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,77 (1H, d), 6,28 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,05 - 3,96 (3 H, m), 3,88 - 3,65 (7 H, m), 3,51 - 3,43 (3 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,12 - 2,01 (1 H, m), 1,78 - 1,75 (2 H, m), 1,59 - 1,42 (2 H, m)
160	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (1 H, m), 7,12 (1H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,75 - 2,60 (2 H, m), 1,80 - 1,65 (2 H, m), 1,55 - 1,48 (2 H, m), 1,22 (6 H, s)
161	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,55 (2 H, s), 4,48 - 4,38 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,02 - 3,96 (3 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,55 - 3,35 (5 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,00 - 1,86 (1 H, m), 1,69 (2 H, dd), 1,38 (2 H, dd)
162	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)
163	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,81 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,91 (2 H, t), 4,56 (2 H, t), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2H, d), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,96 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,51 - 3,45 (2 H, m), 2,98 (2H, t)
164	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,93 (1 H, d), 6,97 - 6,92 (2 H, m), 6,53 (1 H, s), 4,24 - 4,23 (2H, m), 4,08 (2 H, t), 4,00 (2 H, t), 3,98 - 3,74 (3 H, m), 3,68 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,48 (1 H, m), 3,37 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,84 - 1,80 (2 H, m), 1,36 - 1,30 (2 H, m), 0,81 - 0,63 (1 H, m), 0,42 - 0,39 (2 H, m), 0,04 - 0,02 (2 H, m)
165	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,24 (1H, dd), 7,16 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,02 - 4,00 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (3 H, m), 3,52 (3 H, m), 3,43 (2 H, t), 3,38 (3 H, s), 3,02 (2H, t), 2,78 (2 H, t), 1,96 - 1,92 (2 H, m)
166	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01 - 3,95 (1 H, m), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,85 - 2,81 (2 H, m), 2,13 (1H, br s), 1,93 - 1,79 (4 H, m), 1,72 - 1,55 (6 H, m)
167	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,59 (1 H, d), 7,37 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,34 (1 H, s), 4,44 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 4,01 - 3,92 (3 H, m), 3,88 - 3,60 (7 H, m), 3,47 (1 H, t), 2,94 (2 H, t), 2,07 - 2,02 (2 H, m), 1,95-1,88 (2H, m)
168	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,17 (1H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,93- 3,65 (5 H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44 (2 H, t), 3,40 (3H, s), 3,02 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,00-1,89 (2H, m)

Comp. N.º	Datos de RMN (δ)
169	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,55 (1 H, d), 7,16 (1H, dd), 7,08 (1H, s), 6,29 (1 H, s), 4,41 - 4,29 (2 H, m), 4,13 (2 H, t), 3,95 - 3,86 (1 H, m), 3,81- 3,54 (5 H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,91 (2 H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 1,87-1,75 (4 H, m), 1,72-1,53 (6 H, m)
170	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,71-1,62 (2 H, m), 0,96 (3 H, t)
171	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,18 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,91- 3,65 (8 H, m), 3,51 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
172	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,85 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,72-1,62 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
173	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26-4,19 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,92- 3,65 (8 H, m), 3,52 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
174	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,22 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,41 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,06 - 4,00 (1 H, m), 3,92- 3,66 (5 H, m), 3,57-3,50 (1H, m), 3,43 (2 H, t), 3,37 (3H, s), 3,01 (2 H, t), 2,71 (2 H, t), 1,80-1,61 (2H, m), 1,69-1,62 (2H, m)

Ejemplos biológicos

1. Ensayos *in vitro*

1.1. Ensayo basado en células: Ensayo de unión GTP- γ S.

- 5 El siguiente ensayo se puede usar para la determinación de la activación de GPR84. El ensayo de unión de [^{35}S]GTP γ S mide el nivel de activación de la proteína G después de la ocupación agonista de un GPCR, mediante la determinación de la unión del análogo no hidrolizable [^{35}S] GTP γ S a las subunidades G α .

10 El ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos en la que se añaden los reactivos siguientes. Primero se añaden 50 μL de compuesto a la placa de ensayo, seguido de la adición de 20 μL de 3,3'-diindolilmetano a una concentración de EC_{80} (concentración que da 80% de la actividad de GPR84). En una última etapa se añaden 30 μl de una mezcla que consiste en perlas de membranas-GTP γ S-SpA [la mezcla consiste en membranas de 20 μg /pocillo derivadas de una línea celular estable que sobreexpresa GPR84 (las membranas se preincuban con 0,1 μM de GDP durante 15 min a 4 ° C), 0,1 nM de perlas [^{35}S]GTP γ S (Perkin Elmer, NEG030) y 0,5 mg/pocillo de perlas PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Todos los componentes se diluyen en tampón de ensayo que contiene HEPES 20 mM

15 pH 7,4; MgCl_2 5 mM; NaCl 250 mM; BSA 0,05%; saponina 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Las reacciones se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente seguido por centrifugación a 2000 rpm durante 15 min. Las placas se leen en un lector Topcount (Perkin Elmer) inmediatamente después de la centrifugación (tiempo de lectura, 1 min/pocillo)

20

TABLA IV: IC₅₀ de GTPγS (nM) para el ensayo GPR84 de compuestos de la invención seleccionados

na: no activos

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0.01- 100 nM

Comp. #	GPR84
1	***
3	**
4	***
5	**
6	***
7	***
8	***
9	****
16	***
20	****
28	**
30	****
36	****
41	***
42	***
43	***
45	**
50	***
51	***
52	****
53	***
54	***
55	*
56	***
57	***
58	***
59	**
60	****
61	****
62	****

Comp. #	GPR84
63	***
64	***
65	**
66	***
67	****
68	****
69	****
70	****
72	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	***
80	****
81	****
82	****
83	****
84	****
85	****
86	****
87	***
89	***
90	****
91	***
93	****
94	****
95	**
96	***

Comp. #	GPR84
97	***
98	****
101	***
102	***
103	***
104	****
105	***
106	**
107	***
108	***
109	****
110	***
111	***
112	***
113	***
114	****
115	****
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	****
122	****
123	****
124	***
125	**
126	****
127	****
128	***
129	***
130	***
131	****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	****

Comp. #	GPR84
137	****
138	****
139	****
140	***
141	***
142	****
145	***
146	****
147	****
148	****
149	****
150	***
151	***
152	**
153	***
154	**
155	****
156	***
157	***
158	***
159	****
160	***
161	***
162	***
163	****
164	****
165	****
166	****
167	**
168	***
169	***
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

2. Ensayos celulares

2.1. Ensayo de migración de neutrófilos humanos

5 Los autores han establecido los agonistas GPR84 (MCFA tal como el decanoato de sodio, 3,3'-di-indolilmetano y Embelina inducen la quimiotaxis de neutrófilos y que los antagonistas de GPR84 pueden bloquear la quimiotaxis inducida por agonistas GPR84 pero no la quimiotaxis inducida por IL8, lo que indica que el receptor acoplado a proteína G-84 (GPR84) es un actor esencial en el proceso de reclutamiento de neutrófilos.

10 Por lo tanto, el efecto de los agonistas o antagonistas para GPR84 se puede analizar en una prueba de migración de neutrófilos. En el ensayo de migración de neutrófilos, los neutrófilos, recién aislados de las capas leucocitarias de voluntarios humanos, se tratan con un compuesto durante 30 minutos. Posteriormente, los neutrófilos se transfieren a los pocillos superiores de un sistema de soporte permeable a transwell 96 de Corning HTS, cuyos pocillos inferiores se llenan con una solución de embelina a EC₈₀ (concentración que da 80% de la actividad de GPR84).

Después de 1 h de incubación, la migración de los neutrófilos hacia la embelina en el compartimiento inferior se puede cuantificar mediante la medición del contenido de ATP de los pocillos inferiores usando el sistema de ensayo de detección de ATP de luminiscencia ATPlite (Perkin Elmer, Núm. De catálogo: 436110).

2.1.1 Aislamiento de neutrófilos de capa leucocitaria humana

5 Se diluye una capa leucocitaria humana con un volumen igual de DPBS enfriado con hielo. Se mezclan suavemente 20 ml de la capa leucocitaria diluida con 4 ml de tampón ACD (ácido cítrico 140 mM, citrato de sodio 200 mM y dextrosa 220 mM). A continuación, se añaden a la mezcla 12 ml de la solución de dextransol 6%/NaCl 0,9% (15 g de dextrano T2000 y 2,25 g de NaCl disuelto en 250 ml de H₂O) y las muestras se invierten suavemente hasta 20 veces. El volumen total se transfirió a un nuevo recipiente y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h para que se produjera la separación completa de las dos fases. El sobrenadante amarillento luego se transfiere a un tubo de centrifugación limpio y se centrifuga durante 12 minutos a 1300 rpm y 4 °C. Después de la centrifugación, el sobrenadante se descarta y el sedimento celular restante se resuspende rápidamente en 12 ml de H₂O helada para que se produzca la lisis de los eritrocitos. Después de 20 segundos, se añadieron 4 ml de KCl 0,6 M enfriado con hielo. Las muestras se mezclan cuidadosamente y se centrifugan durante 6 minutos a 1300 rpm, 4°C. El sobrenadante se descarta y el procedimiento de lisis de los eritrocitos se repite una vez más. Posteriormente, el sedimento celular se resuspende en 4 ml de DPBS y se coloca en capa sobre 5 ml de Lymphoprep (Nycomed Pharma, Núm. Cat. : 1114545) en un tubo de centrifuga de 15 ml. Después de la centrifugación durante 12 min a 1300 rpm, 4 °C, el sobrenadante se retira y el sedimento celular, que contiene los neutrófilos, se resuspende en 25 ml de tampón de quimiotaxis (medio RPMI 1640, suplementado con HEPES 10 mM, recién hecho para cada experimento)

2.1.2 Ensayo de migración

Se prepara una suspensión celular de $8,9 \times 10^6$ células por mililitro. Se añaden 20 µl de solución de compuesto en tampón de quimiotaxis a 180 µl de suspensión celular. La mezcla se incuba a 37 °C durante 30 minutos con resuspensión intermedia de las células después de 15 minutos. Después de esto, se transfieren 70 µl de suspensión de células al compartimiento superior de un sistema de soporte permeable de transwell 96 de Corning HTS con membrana de policarbonato de tamaño de poro de 5,0 µm (Corning, catálogo N.º: 3387). El pocillo receptor del sistema transwell luego se llena con 200 µL de tampón de quimiotaxis que contiene compuesto y agente quimiotáctico (embelina). Después de la incubación a 37 °C en CO₂ 5% durante 1 h, la placa superior del sistema transwell se retira y la suspensión celular de la placa receptora se transfiere a una placa de parte inferior en V de 96 pocillos. Se añaden 50 µl de DPBS a la placa receptora para evitar que las células restantes se sequen. La placa de parte inferior en V se centrifuga durante 6 minutos a 1500 rpm. El sobrenadante se retira y las células se resuspenden en 50 µL de DPBS. Las células luego se transfieren de nuevo a la placa receptora del sistema transwell. Después de esto, se añadieron 100 µL de solución de ATPlite (Perkin Elmer, n° de cat.: 436110) a las células. La placa se incuba durante 10 minutos en la oscuridad, mientras se agita. Luego se transfieren 170 µl de lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca y se mide la luminiscencia. La señal luminiscente detectada se considera linealmente relacionada con el número de células que han migrado del pocillo superior al pocillo receptor.

TABLA VII: inhibición de la migración de neutrófilos humanos

* > 1001 nM
 ** 501-1000 nM
 *** 101-500 nM
 **** 0.01-100 nM

Comp.	Neutrófilos
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****
35	***
36	***
41	****
42	***
52	****
56	***
60	****
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****
77	****

Comp.	Neutrófilos
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****
123	****
126	****
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****
150	****
158	****

Comp.	Neutrófilos
159	****
160	***
161	****
168	****

Comp.	Neutrófilos
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Ensayo de migración de neutrófilos de rata

5 Los autores han establecido los agonistas GPR84 (MCFA tal como el decanoato de sodio, 3,3'-di-indolilmetano y Embelina inducen la quimiotaxis de neutrófilos y que los antagonistas de GPR84 pueden bloquear la quimiotaxis inducida por agonistas GPR84 pero no la quimiotaxis inducida por IL8, lo que indica que el receptor acoplado a proteína G-84 (GPR84) es un actor esencial en el proceso de reclutamiento de neutrófilos.

10 Por lo tanto, el efecto de los agonistas o antagonistas para GPR84 se puede analizar en una prueba de migración de neutrófilos. En el ensayo de migración de neutrófilos de rata, los neutrófilos, recién aislados de la rata después de la inyección intraperitoneal de glucógeno (0,1%, w/v), se tratan con un compuesto durante 30 minutos. Posteriormente, los neutrófilos se transfieren a los pocillos superiores de un sistema de soporte permeable a transwell 96 de Corning HTS, cuyos pocillos inferiores se llenan con una solución de embelina a EC₈₀ (concentración que da 80% de la actividad de GPR84). Después de 1 h de incubación, la migración de los neutrófilos hacia la embelina en el compartimiento inferior se puede cuantificar mediante la medición del contenido de ATP de los pocillos inferiores usando el sistema de ensayo de sustrato Cell Titer Glow (Promega, Cat.Nº.: G755B).

2.2.1. Aislamiento de neutrófilos de ratas

20 24 h después de la inyección intraperitoneal de glucógeno (0,1%, p/v), las células se recolectan mediante lavado peritoneal con 25 ml de HBSS y luego se centrifugan durante 12 minutos a 1300 rpm y 4 °C. Después de la centrifugación, el sobrenadante se descarta y el sedimento celular restante se resuspende rápidamente en 12 ml de H₂O helada para que se produzca la lisis de los eritrocitos. Después de 20 segundos, se añadieron 4 ml de KCl 0,6 M enfriado con hielo. Las muestras se mezclan cuidadosamente y se centrifugan durante 6 minutos a 1300 rpm, 4 °C. El sobrenadante se descarta y el sedimento celular se resuspende en 4 ml de DPBS y se coloca en capa sobre 5

ml de Lymphoprep (Axis Shield, Cat N.º: 1114544) en un tubo de centrifuga de 15 ml. Después de la centrifugación durante 30 minutos a 1500 rpm, 4 °C, el sobrenadante se retira y el sedimento celular, que contiene los neutrófilos, se resuspende en 5 ml de tampón de quimiotaxis (medio RPMI 1640, suplementado con HEPES 10 mM, recién preparado para cada experimento).

5 2.2.2. Ensayo de migración

Se prepara una suspensión celular de $8,9 \times 10^6$ células por mililitro. Se añaden 10 µl de solución de compuesto en tampón de quimiotaxis a 90 µl de suspensión celular. La mezcla se incuba a 37 °C durante 30 minutos con resuspensión intermedia de las células después de 15 minutos. Después de esto, se transfieren 75 µl de suspensión de células al compartimiento superior de un sistema de soporte permeable de transwell 96 de Corning HTS con membrana de policarbonato de tamaño de poro de 5,0 µm (Corning, catálogo N.º: 3387). El pocillo receptor del sistema transwell luego se llena con 200 µL de tampón de quimiotaxis que contiene compuesto y agente quimiotáctico (embelina). Después de la incubación a 37 °C en CO₂ 5% durante 1 h, la placa superior del sistema transwell se retira y se añaden 70 µl de sustrato Cell Titer Glow (Promega, n.º cat.: G755B) a la placa receptora. La placa receptora se incuba durante 10 minutos en la oscuridad, mientras se agita. Luego se transfieren 180 µl de lisado celular a una placa de 96 pocillos blanco y se mide la luminiscencia. La señal luminiscente detectada se considera linealmente relacionada con el número de células que han migrado del pocillo superior al pocillo receptor.

3. Modelos de ADME, PK y seguridad

3.1 Solubilidad acuosa

A partir de un patrón de 10 mM en DMSO, se prepara una dilución seriada del compuesto en DMSO. La serie de dilución se transfiere a una placa 96 NUNC Maxisorb de parte inferior F y se añade tampón de fosfato 0,1 M pH 7,4 o tampón de citrato 0,1 M pH 3,0 a temperatura ambiente.

Las concentraciones finales varían de 18,75 a 300 µM en 5 etapas de dilución iguales. La concentración final de DMSO no excede 3%.

Se añaden 200 µM de pireno a los puntos de esquina de cada placa de 96 pocillos y sirve como punto de referencia para la calibración del eje Z en el microscopio.

Las placas de ensayo se sellan y se incuban durante 1 h a 37 °C mientras se agitan a 230 rpm. A continuación, las placas se escanean bajo un microscopio de luz blanca, que produce imágenes individuales del precipitado por concentración. El precipitado se analiza y convierte en un número por una herramienta de software desarrollada a la medida. La primera concentración a la que el compuesto parece estar completamente disuelto es la concentración indicada, sin embargo la concentración verdadera se encuentra entre esta concentración y una etapa de dilución más alta.

Los valores de solubilidad se informan en µM y en µg/mL.

3.2. Solubilidad termodinámica

Se preparan dos soluciones individuales de 2 mg/ml de compuesto en un tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4, o un tampón de citrato 0,1 M, pH 3,0, a temperatura ambiente, en un vial de vidrio de 2 ml.

Después de la adición de una agitación magnética, las muestras se agitan a temperatura ambiente durante 24 h.

Después de 24 h, los viales se centrifugan 10 min a 1400 rpm. El sobrenadante de la muestra se transfiere a continuación a una placa de solubilidad MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) y se filtra (10-12 "Hg) con la ayuda de un colector de vacío en una placa limpia de 96 pocillos de parte inferior en V de polipropileno Greiner. Por muestra, se realizan dos diluciones (factor 10 y 100) en DMSO. Se pueden realizar otras diluciones si el área de pico adquirida no está dentro de la curva estándar.

Un patrón de DMSO 10 mM, hecho de materia seca, se usa para hacer un patrón de trabajo de 200 µg/mL. La curva estándar para el compuesto se prepara en DMSO a partir del patrón de trabajo de 200 µg/mL. Se realizan ocho concentraciones y dos muestras de control de calidad (QC) en tubos de 2 ml. Las primeras 3 concentraciones (50, 35 y 15 µg/ml) y la primera muestra QC (20 µg/ml) se realizan a partir del patrón de trabajo de 200 µg/ml. La 4a concentración (5 µg/ml) se hace con la solución de 50 µg/ml y la 5a concentración (1 µg/ml) con la solución de 15 µg/ml. Las últimas tres concentraciones (0,2, 0,1 y 0,05 µg/ml) se hacen con la solución 1 µg/ml. La segunda muestra QC (0,5 µg/ml) se hace con la primera muestra QC.

De cada etapa de la dilución seriada, las diluciones del control de calidad y muestras, se transfiere un volumen a una placa Deepwell de 96 pocillos. Las muestras se inyectan en un sistema LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

Las muestras se analizan en LC-MS/MS con un caudal de flujo de 0,5 ml/min. El solvente A es ácido fórmico 0,1% en agua y el solvente B es ácido fórmico 0,1% en metanol. La muestra se corre bajo pulverización de ion positivo

sobre una columna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). El gradiente de solvente tiene un tiempo de corrida total de 1,4 minutos y varía de 10% de B a 100% de B.

5 Las muestras de solubilidad termodinámica se analizan con la ayuda del software QuanLynx. Para la curva estándar se puede utilizar una curva lineal o cuadrática en el análisis. Se excluyen las muestras de la curva estándar que tienen más de un 15% de desviación; las concentraciones más bajas de la curva pueden variar hasta un 20%. Las áreas de pico de las muestras se trazan contra la curva estándar para obtener la solubilidad del compuesto.

Los valores de solubilidad se informan en μM o $\mu\text{g/mL}$.

3.3 Estabilidad microsómica

10 Una solución madre 10 mM de compuesto en DMSO se diluyó 1,668 veces en un tampón de fosfato 105 mM pH 7,4. De esta dilución compuesta, se transfieren 50 μl en dos placas de 96 ensayos: una para el punto de tiempo 0 min (placa T0) y una para el punto de tiempo 30 min (placa T30) y precalentada a 37 °C.

En la muestra de referencia de tiempo cero (placa T0), se añaden 100 μL de MeOH (1: 1) a los pocillos. En cada placa de ensayo (T0 y T30 min), se añaden luego 50 μl de mezcla microsómica.

15 Las concentraciones de reacción finales son: 3 μM de compuesto, 0,5 mg/mL de microsomas, 0,4 U/mL de GDPDH, 3,3 mM de MgCl_2 , 3,3 mM de glucosa-6-fosfato y 1,3 mM de NADP+.

La placa T30 se incuba a 37 °C, 300 rpm y después de 30 minutos de incubación la reacción se detiene con MeOH (1: 1). Las muestras se mezclan, se centrifugan y el sobrenadante se recolecta para análisis en LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

20 Las muestras se analizan en LC-MS/MS con un caudal de flujo de 0,5 ml/min. El solvente A es ácido fórmico 0,1% en agua y el solvente B es ácido fórmico al 0,1% en metanol. La muestra se corre bajo pulverización de ion positivo sobre una columna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). El gradiente de solvente tiene un tiempo de corrida total de 1,4 minutos y varía de 10% de B a 100% de B. El área del pico del compuesto original en el tiempo 0 se considera que es 100% restante. El porcentaje restante después de 30 minutos de incubación se calcula a partir del tiempo 0. La solubilidad del compuesto en la concentración final del ensayo en el tampón se inspecciona por microscopio y también se informan los resultados.

25

3.4 Estabilidad de los hepatocitos

30 Los compuestos de ensayo (concentración inicial 1 μM , n = 2) se incuban en medio E de Williams, que contiene 4 mM de L-glutamina y 2 mM de sulfato de magnesio, con hepatocitos criopreservados mezclados (Celsis International) en suspensión a densidades celulares de 0,25-0,5 millones células viables/ml. Las incubaciones se realizan a 37 °C en un baño de agua con agitación con 100 μL de muestras tomadas de la incubación a 0, 10, 20, 45 y 90 minutos, y las reacciones terminadas por adición de 100 μL de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar interno analítico. Las muestras se centrifugan y las fracciones sobrenadantes se analizan por LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (es decir, las alturas de los picos) se hacen referencia a las muestras de punto de tiempo cero (como 100%) para determinar el porcentaje de compuesto que queda. Se usan gráficos de Ln del % restante para cada compuesto para determinar la vida media de las incubaciones de hepatocitos. Los valores de vida media se calculan a partir de la relación: $T_{1/2} (\text{min}) = -0,693/\lambda$, donde λ es la pendiente de la curva de concentración Ln versus tiempo. Los compuestos estándar testosterona, midazolam, y 4-metilumbeliferona se incluyen en el diseño del ensayo.

35

3.5 Unión de proteína plasmática (Diálisis de equilibrio)

40 Una solución patrón de 10 mM del compuesto en DMSO se diluye con un factor 10 en DMSO. Esta solución se diluye adicionalmente en plasma humano, rata, ratón o perro recién descongelado (BioReclamation INC) con una concentración final de 5 μM y concentración final de DMSO de 0,5%.

45 Se prepara una placa Pierce Red Device con insertos (ThermoScientific) y se llena con 450 μl de PBS en la cámara de tampón y 300 μl del plasma enriquecido en la cámara de plasma. La placa se incuba durante 4 h a 37 °C mientras se agita a 100 rpm. Después de la incubación, se transfirieron 120 μl de ambas cámaras a 480 μl de metanol en una placa de pocillos profundos PP, de fodon redondo y 96 pocillos (Nunc) y se sella con una tapa de lámina de aluminio. Las muestras se mezclan y se centrifugan inmediatamente 30 min a 1400 rcf a 4 °C y el sobrenadante se transfiere a una placa de PP de 96 de parte inferior en V (Greiner, 651201) para análisis en LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

50 Las muestras se analizan en LC-MS/MS con un caudal de flujo de 0,5 ml/min. El solvente A es ácido fórmico 0,1% en agua y el solvente B es ácido fórmico 0,1% en metanol. La muestra se corre bajo pulverización de ion positivo sobre una columna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). El gradiente de solvente tiene un tiempo de corrida total de 1,4 minutos y varía de 10% de B a 100% de B.

El área de pico del compuesto en la cámara de tampón y la cámara de plasma se considera que es compuesto al 100%. El porcentaje unido al plasma se deriva de estos resultados y se indica como porcentaje unido al plasma.

La solubilidad del compuesto en la concentración de ensayo final en PBS se inspecciona por microscopio para indicar si se observa o no la precipitación.

5 3.6 Permeabilidad de Caco2

Los ensayos de Caco-2 bidireccionales se realizan como se describe a continuación. Las células Caco-2 se obtienen de European Collection of Cell Cultures (ECACC, catálogo 86010202) y se usan después de un cultivo celular de 21 días en placas Transwell de 24 pocillos (Corning, área de crecimiento celular: 0,33 cm², tamaño de poro de membrana: 0,4 μM, diámetro de membrana: 6,5 mm).

10 Se siembran 2x10⁵ células/pocillo en medio de siembra consistente en DMEM + GlutaMAX™-I + 1 + NEAA 1% + FBS 10% (FetalClone II) + Pen/strep 1%. El medio se cambia cada 2 - 3 días.

15 Los compuestos de referencia y ensayo (propranolol y rodamina 12³ o vinblastina, todos adquiridos de Sigma) se preparan en una solución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 25 mM (pH 7,4) y se añade a las cámaras apicales (125 μL) o basolaterales (600 μL) del ensamblaje de placa Transwell a una concentración de 10 μM con una concentración final de DMSO 0,25%.

Se añade 50 μM de Amarillo Lucifer (Sigma) se añade al tampón donante en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas celulares mediante el control de la permeación de Amarillo Lucifer. Como Amarillo Lucifer (LY) no puede penetrar libremente las barreras lipófilas, un alto grado de transporte LY indica una mala integridad de la capa celular.

20 Después de una incubación de 1 h a 37 °C mientras se agita en un agitador orbital a 150 rpm, se toman alícuotas de 70 μL de ambas cámaras apicales (A) y basales (B) y añadidas a 100 μL de solución de acetonitrilo: agua 50:50 que contiene un estándar interno analítico (carbamazepina 0,5 μM) en una placa de 96 pocillos.

El amarillo Lucifer se mide con un Spectramax Gemini XS (Ex 426nm y Em 538nm) en una placa limpia de 96 pocillos que contiene 150 μL de líquido desde el lado apical y basolateral.

25 Las concentraciones del compuesto en las muestras se miden por cromatografía líquida de alta resolución/espectroscopia de masas (LC-MS/MS).

Los valores de permeabilidad aparente (P_{app}) se calculan a partir de la relación:

$$P_{app} = \frac{[\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}} \times V_{\text{aceptor}}}{([\text{compuesto}]_{\text{donante inicial}} \times V_{\text{donante}}) / T_{inc} \times V_{\text{donante}} / \text{área superficial} \times 60 \times 10^{-6}} \text{ cm/s}$$

V = volumen de la cámara

30 T_{inc} = tiempo de incubación.

Área de superficie = 0,33 cm²

Las relaciones Efflux, como una indicación del flujo activo de la superficie celular apical, se calculan utilizando la relación P_{app} B > A / P_{app} A > B.

Se utilizan los siguientes criterios de aceptación del ensayo:

35 Propranolol: valor P_{app} (A>B) > 20 (×10⁻⁶ cm/s)

Rodamina 123 o Vinblastina: Valor P_{app} (A>B) < 5 (×10⁻⁶ cm/s) con relación de eflujo ≥5.

Permeabilidad de amarillo Lucifer: ≤100 nm/s

3.7 Responsabilidad por la prolongación del intervalo QT

El potencial para la prolongación de QT se evalúa en el ensayo de pinzamiento clonal manual de hERG.

40 3.7.1 Pinzamiento clonal de célula entera convencional

Los registros de pinzamiento clonal de células enteras se realizan usando un amplificador EPC10 controlado por el software Pulse v8.77 (HEKA). La resistencia de la serie es típicamente inferior a 10 MΩ y compensada por más del 60%, los registros no se restan fugas. Los electrodos se fabrican a partir de vidrio de pipeta GC150TF (Harvard).

La solución de baño externa contiene: NaCl 135 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,8 mM, Glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4.

La solución de pipeta zonal interna contiene: Kgluconato 100 mM, KCl 20 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Na₂ATP 5 mM, Glutación 2 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2.

- 5 Los fármacos se perfunden usando un sistema de perfusión rápida Biologic MEV-9/EVH-9.

10 Todos los registros se realizan en células HEK293 que expresan de forma estable canales hERG. Las células se cultivan en cubreobjetos redondos de 12 mm (vidrio alemán, Bellco) anclados en la cámara de registro usando dos varillas de platino (Goodfellow). Las corrientes hERG se evocan usando un pulso de activación de +40 mV durante 1000 ms seguido de un impulso de corriente de cola a -50 mV durante 2000 ms, el potencial de retención es de -80 mV. Los pulsos se aplican cada 20s y todos los experimentos se realizan a temperatura ambiente.

3.7.2 Análisis de datos

Los valores de IC₅₀ se calculan para cada compuesto analizado. Se calcula la diferencia del nivel entre la IC₅₀ en el pinzamiento clonal hERG manual y la IC₅₀ no unida en el ensayo de sangre entera.

- 15 Para las curvas de respuesta de concentración, se mide la amplitud de corriente de cola de pico durante la etapa de voltaje a -50 mV. El ajuste de curvas de datos de concentración-respuesta se realiza usando la ecuación:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log c - x) d})]$$

- 20 donde a es la respuesta mínima, b es la respuesta máxima y d es la pendiente de Hill, esta ecuación se puede usar para calcular tanto IC₅₀ (donde y = 50 y c es el valor IC₅₀) e IC₂₀ (donde y = 20 y c es el valor IC₂₀). El software GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.) se utiliza para el total del ajuste de curva. Una diferencia de 100 veces o mayor indica un bajo potencial para la prolongación QT.

3.8 Estudio farmacocinético

3.8.1 Estudio farmacocinético de dosis única en ratas

- 25 Los compuestos se formulan en PEG200/mezclas fisiológicas salinas para la vía intravenosa y en PEG400 /metilcelulosa 0,5% (10/90 v/v) para la vía oral. Los compuestos de ensayo se dosifican oralmente como una cebadura esofágica única a 5-10 mg/kg y dosificados por vía intravenosa como un bolo a través de la vena caudal a razón de 1 mg/kg a ratas Sprague-Dawley macho. Cada grupo consiste en 3 ratas. Las muestras de sangre se recolectan a través de la vena yugular usando ratas canuladas o en el seno retro-orbital con heparina de litio como anticoagulante en los puntos de tiempo en el rango siguiente: 0,05 a 8 h (vía intravenosa) y 0,25 a 6 ó 24 h (vía oral). Las muestras de sangre entera se centrifugan a 5000 rpm durante 10 min y las muestras de plasma resultantes se almacenan a -20 °C hasta efectuar el análisis.

3.8.2 Estudio farmacocinético de dosis múltiple en ratas

- 35 Los compuestos se formulan en PEG400/metilcelulosa 0,5% (10/90 v/v) para la vía oral. Los compuestos de ensayo se dosifican oralmente como una cebadura esofágica diaria a 30 ó 300 mg/kg a ratas Sprague-Dawley macho durante 14 días. Cada grupo consiste en 3 ratas. Las muestras de sangre se recolectan a través de la vena de la cola con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos de tiempo el día 1, 7 y 14: 0,25, 1, 4, 8 y 24 h. Además, en el día 2 se toman muestras de sangre a 0,25, 1 y 4 h y en el día 4 y 11 a 0,25 h. Las muestras de sangre entera se centrifugan a 5000 rpm durante 10 min y las muestras de plasma resultantes se almacenan a -20 °C hasta efectuar el análisis.

3.8.3 Cuantificación de los niveles del compuesto en plasma

- 40 Las concentraciones plasmáticas de cada compuesto de ensayo se determinan mediante un método LC-MS/MS en el que el espectrómetro de masas se opera en modo de electroaspersión positivo o negativo.

3.8.4 Determinación de parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando Winnonlin® (Pharsight®, US).

3.9 Estudio de toxicidad de rata de 7 días

- 45 Se realiza un estudio de toxicidad oral de 7 días con compuestos de ensayo en ratas macho Sprague-Dawley para evaluar su toxicidad y toxicocinética tóxica, a dosis diarias de 100, 300 y 1000 mg/kg/día, por cebadura, con el volumen de dosis constante de 10 ml/kg/día.

Los compuestos de ensayo se formulan en PEG400/metilcelulosa 0,5% (10/90, v/v). Cada grupo incluye 6 ratas machos principales así como 3 animales satélites para toxicocinética. Un cuarto grupo se administra

PEG400/metilcelulosa 0,5% (10/90, v/v) solamente, a la misma frecuencia, volumen de dosis y por la misma vía de administración, y actúa como el grupo de control del vehículo.

El objetivo del estudio es determinar la dosis más baja que produce eventos adversos identificados (sin nivel de efecto adverso observable - NOAEL).

5 **3.10 Inhibición de citocromo P450**

La inhibición del CYP reversible y la inhibición del CYP3A4 dependiente del tiempo se determinan en los microsomas del hígado humano y sustratos de sonda específicos.

3.10.1 Inhibición de P450 en microsomas hepáticos humanos, inhibición reversible

10 El potencial inhibidor de un compuesto de ensayo se evalúa para las isoenzimas del citocromo P450 humano CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

Se prepara una solución patrón de 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO, se diluye en serie en tampón de Tris (100 mM, pH 7,4) y se añade a microsomas hepáticos (Xenotech LLC) y NADPH a 37 °C en un baño de agua con agitación. Se obtienen siete concentraciones diferentes de compuestos de ensayo (0,05 a 100 µM), DMSO 1% y NADPH 1 mM para reaccionar.

15 Después de 15 o 30 minutos las reacciones se terminan por la adición de 100 µl de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar interno analítico. Las muestras se centrifugan y las fracciones del sobrenadante se analizan por LC-MS/MS. Para cada isoforma, se hace referencia a las respuestas del instrumento (alturas de pico) a las de los controles DMSO (consideradas como 100%) para determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de sonda, usando imidazolam y testosterona como sustrato de sonda. El porcentaje de inhibición del metabolismo de sonda y Log [concentración del compuesto de ensayo] se representan gráficamente usando el software Graphpad Prism. El modelo de respuesta a la dosis sigmoide se ajusta a los datos para determinar la IC₅₀.

20 La inhibición de CYP3A4 usando nifedipina y atorvastatina como sustrato de sonda se lleva a cabo de la siguiente manera.

25 Se prepara una solución patrón 1,67 mM del compuesto de ensayo en metanol, se diluye en forma seriada 1:3 en tampón de fosfato de potasio 50 mM pH 7,4 y se añade a los microsomas hepáticos humanos (BD Gentest) y sustrato de sonda. Siete diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0,045 - 33,3 µM), metanol 2%, microsomas 0,1 mg/ml, atorvastatina 10 µM o nifedipina 5 µM. Después de un calentamiento previo de 5 minutos a 37 °C, se inició la reacción mediante la adición de la mezcla de cofactor (7,65 mg/ml de glucosa-6-fosfato, 1,7 mg/ml de NADP, 6 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

30 Después de 5 min (nifedipina) o 10 min (atorvastatina) a 37°C, la reacción (50 µL) se termina con 150 µL de solución de acetonitrilo:metanol (2:1) con un estándar interno (warfarina). Las muestras se centrifugan y las fracciones del sobrenadante se analizan por LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (relación de las áreas pico del compuesto de ensayo /estándar interno) hacen referencia a las de los controles del solvente (asumidas como 100%) con el fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda. Los gráficos de porcentaje de la actividad de control versus concentración se generan y se ajustan usando el software GraphPad Prism para generar IC₅₀.

3.10.2 Inhibición de CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos, dependiente del tiempo

40 El potencial inhibidor dependiente del tiempo de un compuesto de ensayo se evalúa para determinar la isoenzima 3A4 del citocromo P450 humano. El compuesto se preincuba con los microsomas hepáticos humanos antes de la adición de los sustratos de sonda. El resultado se compara con la condición en la que el compuesto no se preincuba con los microsomas hepáticos humanos para ver si existe un cambio en la IC₅₀, lo que indica la inhibición dependiente del tiempo.

Se prepara una solución patrón de 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO y se diluye 1:20 con tampón de Tris (100 mM pH 7,4) y también se diluye en forma seriada en tampón de Tris/DMSO 5%.

45 El cofactor, NADPH, y cada dilución del compuesto de ensayo se mezcla en dos placas separadas durante 0 y 30 min de preincubación. Se añaden microsomas hepáticos humanos (Xenotech LLC) solo a la placa "30 minutos de preincubación" y ambas placas se incuban a continuación durante 30 minutos a 37 °C en un baño de agua con agitación. Después de la preincubación, se añaden microsomas a la placa de "0 minutos" y se añaden sustratos de sonda apropiados (en DMSO 0,5%) a ambas placas. Las placas luego se devuelven al baño de agua para una incubación adicional.

50 En total, se evalúan seis concentraciones diferentes de compuesto de ensayo (1,6 a 50 µM). Las reacciones se terminan con 100 µl de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar analítico interno. Las muestras se centrifugan y las fracciones del sobrenadante se analizan por LC-MS/MS. Para cada isoforma, las respuestas del instrumento (relación de altura de pico con patrón interno) se hacen con referencia a las de los controles de DMSO (consideradas como 100%) con el fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda. El

porcentaje de inhibición del metabolismo de la sonda y Log [Concentración del compuesto de ensayo] se representan gráficamente utilizando el software Graphpad Prism. El modelo de respuesta a la dosis sigmoidal se ajusta los datos para determinar la IC₅₀.

4. Estudios in vivo

- 5 La actividad in vivo de los compuestos de la invención puede demostrarse en los siguientes modelos de inflamación de eficacia in vivo.

4.1 Enfermedades intestinales inflamatorias (ratones)

10 El modelo de enfermedades intestinales inflamatorias (DII) inducido por DSS crónica de ratón es un modelo de enfermedad bien validado para las enfermedades intestinales inflamatorias (Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522).

Para inducir una colitis crónica, los ratones BALB/c hembras se alimentan con sulfato de sodio de dextrano 4% (DSS) disuelto en agua potable durante 4 días, seguido de 3 días de agua potable regular. Este ciclo se repite tres veces. Este protocolo permite inducir una colitis fuerte al mismo tiempo que se evitan altas tasas de mortalidad. Los animales se dividen en varios grupos:

- 15
1. a. agua intacta; vehículo solo, n=10),
 2. b. enfermo (DSS; vehículo solo, n=10),
 3. c. sulfasalazina usada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día, p.o., n=10) y
 4. d. el compuesto analizado (DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/día, p.o., n=10).

20 Los parámetros clínicos se miden cada dos días. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) es una medida compuesta que combina las puntuaciones individuales para la pérdida de peso, consistencia de las heces y sangrado rectal. Los ratones se sacrifican en el día 20 del experimento de acuerdo con el protocolo introducido por Sina et al. (2009). En el momento del sacrificio, se extrae el colon completo y se lava con PBS estéril. Los segmentos del colon distal se diseccionan para el análisis histológico, la expresión génica y la medición del nivel de proteína.

25 4.2 Artritis inducida por colágeno (ratones).

La artritis inducida por colágeno de ratón (CIA) es el modelo de artritis reumatoide de referencia (Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269 - 1275, Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 829 - 831). Los ratones DBA1 // J machos se inyectan con una solución de colágeno II (adyuvante de Freund completo). La reacción inmunitaria se refuerza con una segunda inyección (adyuvante de Freund incompleto) 21 días después. Al día 31, la artritis se califica de acuerdo con el método de Khachigian et al. (Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516) y los animales se asignan aleatoriamente para alcanzar una puntuación clínica media de 2 por grupo. Los animales se dividen en varios grupos: intacto (sin tratamiento, n = 5), enfermo (vehículo solo, n = 10), Enbrel® como referencia (10 mg/kg, 3 x semana, ip, n = 10) y el compuesto analizado (3, 10 ó 30 mg/kg/día, p.o., n=10). La dosificación terapéutica duró desde el día 31 hasta el día 46 y la artritis se calificó todos los días. Los ratones se sacrifican al día 46, se toman fotos de rayos X de las patas traseras de cada animal individual y la gravedad de la erosión ósea se clasifica con la puntuación radiológica de Larsen (Salvemini y col., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921).

4.3 Modelo de humo de tabaco (ratones)

40 Las exposiciones diarias de ratones C57BL/6J hembra endogámicos al humo del tabaco (TS) durante 11 días consecutivos producen inflamación pulmonar, como lo indica un aumento en el número total de células recuperadas en el lavado broncoalveolar (BAL), en comparación con grupo expuesto al aire tratado de forma similar, 24 h después de la exposición final. El período de exposición a TS se incrementa inicialmente de 25 minutos al comienzo del estudio (día 1) hasta un máximo de 45 minutos en el día 3 hasta el día 11. Los animales se dividen en varios grupos: intacto (sin tratamiento, n = 5), enfermo (vehículo solo, n = 10), Roflumilast como referencia (5 mg/kg/día po, n = 10), y los compuestos analizados (10 ó 30 mg/kg/bid, po, n = 10). Al final de 11 días, se cuentan los números de macrófagos, células epiteliales, neutrófilos y linfocitos en el BAL. BAL se analiza además para la expresión génica y nivel de proteína. El tejido pulmonar se disecciona para el análisis histológico, la expresión génica y la medición del nivel de proteína.

50 Los expertos en la técnica apreciarán que las descripciones anteriores son ejemplificativas y de naturaleza explicativa, y se considera que ilustran la invención y sus realizaciones preferidas. A través de la experimentación de rutina, un profesional reconocerá las modificaciones y variaciones evidentes que se pueden realizar. Todas estas modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas están destinadas a ser incluidas en el mismo. Por lo tanto, se considera que la invención se define no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones.

Se debe entender que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares in vitro.

5 Al menos algunos de los nombres químicos del compuesto de la invención dado y expuesto en esta solicitud se pueden haber generado de forma automatizada mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química comercialmente disponible, y no se han verificado de forma independiente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendida por MDL, Inc. En el caso en que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, regirá la estructura representada.

10 Las estructuras químicas mostradas en la presente se prepararon usando ChemDraw® o ISIS®/DRAW. Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral están abarcados por la estructura.

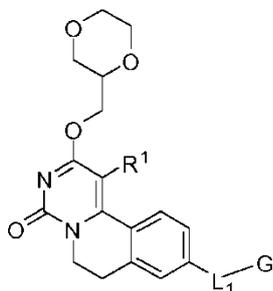
15

REFERENCIAS

- Wittenberger et al., 2001 J Mol Biol, 307, 799-813
- Yousefi S et al., 2001 J Leukoc Biol, 69, 1045-52
- Wang et al., 2006 The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464
- 5 Venkataraman et al., 2005, Immunology Letters, 101, 144-153
- WO2007/027661 A2
- Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979
- Bouchard et al., 2007, Glia, 55:790-800
- Bundgard, H., 1985 Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
- 10 Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 2006 Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition
- Young Kim et al., 2007 Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667-2679
- Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489
- 15 Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319
- Stoddart et al., 2008, Pharmacological Reviews, 60, 405-417
- Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546
- Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522
- Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269-1275
- 20 Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 862-872
- Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516
- Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921
- Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129
- Nagasaki et. al., 2012, FEBS Letters, 586, 368-372
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia:



Ia

en donde

- 5 R¹ es H, Me o halo;
 L₁ está ausente o es -O-, -S- o -NR^{4a}-;
 G es
 R²,
 -W-L₂-R², o
 10 -W-L₃-R³;
 W es alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄ que tiene un enlace doble o alquinileno C₂₋₄ que tiene un enlace triple;
 L₂ está ausente o es -O-;
 R² es
 15 - H,
 - alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de
 ◦ OH,
 ◦ halo,
 ◦ CN,
 ◦ alcoxi C₁₋₆,
 20 ◦ cicloalquilo C₃₋₇,
 ◦ heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O,
 ◦ heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, y
 25 ◦ fenilo,
 - cicloalqueno C₄₋₇ que comprende un enlace doble,
 - heterocicloalqueno de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S,
 30 - cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁵ seleccionados, de modo independiente,
 - heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende uno a dos heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁵ seleccionados de modo independiente,

- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados de modo independiente, o
- arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^6 seleccionados de modo independiente;
- 5 L^3 es $-NR^{4b}$;
- R^3 es
- alquilo C_{1-4} sustituido con
 - arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente, o
 - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente,
- 10 - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente, o
- 15 - arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^7 seleccionados de modo independiente;
- Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona, de modo independiente, de H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^5 es oxo o R^6 ;
- R^6 es
- OH,
- 20 - halo,
- $-NO_2$,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
- 25 - alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados, de modo independiente, de halo y OH,
- cicloalquilo C_{3-7} ,
- $-C(=O)OR$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} ,
- 30 - $-CN$,
- fenilo,
- $-O$ -fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, o
- 35 - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno a tres heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o varios alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, halo y $-C(=O)OR^{11}$ seleccionados de modo independiente;
- R^7 es alquilo C_{1-4} o halo; y
- cada uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona, de modo independiente, de H y alquilo C_{1-4} ,
- 40 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables o un solvatos de la sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es H.

- 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzocnitrilo,
 [2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetocnitrilo,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 éster ter-butílico del ácido 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-
 indol-1-carboxílico,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(5-ter-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-
 ona,
 15 metilamida del ácido 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-
 2-carboxílico,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
 N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,
 9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 30 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, 9-Ciclohex-1-enil-2-
 ([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 35 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inonitrilo,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,
 9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo,
 20 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,3-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo,
 9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-
 4-ona,
 30 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo,
 9-ter-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 35 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(5-ter-Butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 5 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-Ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 10 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-[3-(Bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 15 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-(3-Bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 20 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 25 9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
- 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
- 30 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 35 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- 9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 30 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(4,4-Dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 35 9-Ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

- 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5 9-(Ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(Ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 10 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 15 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 20 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 25 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, and
 30 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ihnetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

14. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende otro agente terapéutico.

17. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16 para usar como un medicamento.

18. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, para usar en el tratamiento o la prevención de condiciones inflamatorias, condiciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes,

enfermedades endocrinas y/o metabólicas y/o enfermedades que implican el deterioro de las funciones de las células inmunitarias.

- 5 **19.** El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la condición inflamatoria es artritis reumatoidea, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, enfermedad de Crohn, y/o colitis ulcerativa.