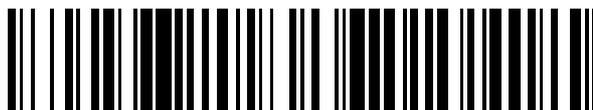


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 729**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2014 PCT/GB2014/052752**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036759**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2014 E 14766786 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3044221**

54 Título: **Compuestos de isoquinolin-1-ona 3-aril-5-sustituida y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

11.09.2013 GB 201316173
27.02.2014 GB 201403496
11.06.2014 GB 201410387

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 666 729 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de isoquinolin-1-ona 3-aril-5-sustituída y su uso terapéutico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general al campo de los compuestos terapéuticos.

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

15 **Antecedentes**

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

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

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

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

40 La presente divulgación incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No es una admisión de que cualesquiera de las informaciones proporcionadas en el presente documento sea técnica anterior o de que sea relevante para la invención actualmente reivindicada, o de que cualquier publicación a la que se haga referencia de forma específica o implícita sea técnica anterior.

Cáncer

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

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

55 PARP

60 Existe ahora un cuerpo de evidencia significativo para sugerir que la inhibición de las proteínas de la superfamilia poli ADP ribosa polimerasa (PARP), tales como PARP1, PARP2, tanquirasa 1 (también conocida como TNKS1, PARP5a) y tanquirasa 2 (que también se conoce como TNKS2, PARP5B) podría tener utilidad clínica. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010. Los miembros de superfamilia de PARP usan beta-NAD⁺ como un sustrato para generar polímeros de ADP-ribosa sobre residuos de aminoácidos de aceptores de proteínas. El resultado es una modificación postraduccional drástica que puede alterar de forma significativa las propiedades del aceptor de proteínas. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010.

65

A pesar de que gran parte de la atención se ha centrado en PARP1, estudios en la última década han identificado una familia de hasta 17 proteínas que comparten homología con el dominio catalítico de PARP1. Además del dominio de tipo PARP, los miembros de la familia de PARP están “funcionalizados” con una amplia diversidad de otros dominios estructurales y funcionales (por ejemplo, DBD, dominios de unión a ARN, señales de localización subcelular, macrodominios, motivos de BRCT, repeticiones de anquirina, dedos de cinc) que determinan sus actividades biológicas generales. Recientemente, se ha propuesto una nomenclatura unificada que se refiere a esta familia de proteínas como ADP-ribosil transferasas (ART) para reconocer el hecho de que (1) PARP catalizan una reacción de transferasa, no una reacción de polimerización dependiente de plantilla; y (2) no todos los miembros de la familia tienen actividad de PARP; algunos son propensos a funcionar como mono (ADP-ribosil) transferasas (mART). Esta nueva nomenclatura se refleja en una clasificación reciente basada en la estructura de los miembros de la familia de PARP en tres grupos basados en sus dominios catalíticos: (1) PARP 1 - 5, que son PARP auténticos que contienen un glutamato conservado (Glu 988 en PARP1) que define la actividad catalítica PARP; (2) PARP 6 - 8, 10 - 12 y 14 - 16, que son mART confirmados o putativos; y (3) PARP 9 y 13, que carecen de residuos de unión de NAD clave y el glutamato catalítico y que es probable que sean inactivos. Véase, por ejemplo, Krishnakumar et al., 2010.

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

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

La función mejor caracterizada de la tanquirasa 1 se encuentra en el mantenimiento del telómero. La maquinaria celular que suele replicar el ADN genómico es incapaz de sintetizar el ADN en el telómero, la estructura que tapa el extremo de cada cromosoma. La síntesis de ADN en el telómero se lleva a cabo por medio de la telomerasa. Este complejo enzimático consiste en una plantilla de ARN y una subunidad catalítica de ADN polimerasa. No obstante, la actividad de la telomerasa en la mayoría de las células somáticas humanas es relativamente baja y, en este sentido, el desgaste del ADN en el telómero se produce de forma gradual. Este desgaste del ADN telomérico es uno de los factores que pueden conducir a la senescencia replicativa en las células somáticas y a menudo se hace referencia a este acortamiento de los telómeros como “reloj mitótico”, que predetermina la capacidad replicativa de la mayoría de las células. No obstante, la situación en las células cancerosas es considerablemente diferente de la de las células somáticas; Hasta el 90 % de todas las células cancerosas humanas tienen un alto nivel de actividad telomerasa. Este aumento del nivel de mantenimiento de los telómeros es uno de los factores que permite a las células tumorales evitar la senescencia y reproducirse perpetuamente. Véase, por ejemplo, Harley, 2008.

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

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

Un trabajo reciente también ha sugerido un papel de la tanquirasa 1 en el control de la señalización oncogénica Wnt, muy probablemente a través de un mecanismo que implica la estabilización de la componente de señalización Wnt, Axin. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. En este último trabajo y en el trabajo subsiguiente (véase, por ejemplo, James et al., 2012, Bao et al., 2012, Casás-Selves et al., 2012, Waaler et al., 2012), varios investigadores han

demostrado que los inhibidores de molécula pequeña de tanquirasa de tipo no fármaco instrumentales pueden inhibir la señalización oncogénica Wnt y pueden inhibir las células tumorales que son adictas a la señalización Wnt.

Señalización Wnt

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

La asociación de la señalización Wnt/ β -catenina desregulada con el cáncer ha sido bien documentada. La señalización de β -catenina activada constitutivamente, causada por deficiencia de APC o por mutaciones de β -
20 catenina activadoras, puede conducir a tumorigénesis. Además, la tanquirasa está directamente implicada en la cascada de señalización Wnt. La tanquirasa PARila tanto Axin 1 como Axin 2 y provoca su degradación, accionando la estabilización/translocación nuclear de β -catenina y la transcripción mediada por TCF/LEF. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. Cuando se inhibe la tanquirasa, o bien genéticamente o bien con moléculas pequeñas, se estabilizan los niveles de Axin 1 y 2 y se potencia la degradación de la β -catenina, suprimiendo finalmente la
25 señalización Wnt, incluso en situaciones en las que la señalización Wnt, por lo general, se eleva constitutivamente, tal como en la deficiencia de APC. Véase, por ejemplo, Huang et al., 2009. Estos datos sugieren que la inhibición de la tanquirasa se podría usar para modular la señalización Wnt, tanto en el cáncer como también en otras patologías no cancerosas en las que la señalización Wnt es aberrante.

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

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

55 Recientemente se ha mostrado que la tanquirasa modula la actividad del proteasoma y que los inhibidores de la tanquirasa actúan como inhibidores del proteasoma (véase, por ejemplo, Cho-Park et al., 2013), lo que sugiere que los inhibidores de la tanquirasa se podrían usar como inhibidores terapéuticos del proteasoma en el tratamiento de cáncer.

Mecanismo no tumorigénicos modulados por tanquirasa

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

Por ejemplo:

5 Trabajos recientes han indicado que la inhibición de la tanquirasa puede estabilizar los niveles de Axin 2 en células progenitoras de oligodendrocitos inmaduros (OLP) (véase, por ejemplo, Fancy et al., 2011). Basándose en que la función de Axin 2 es esencial para la cinética normal de la remielinización, se ha mostrado que la inhibición de la tanquirasa acelera la mielinización de OLP después de una lesión hipóxica y desmielinizante (véase, por ejemplo, Fancy et al., 2011). Estos datos sugieren que los inhibidores de molécula pequeña de la tanquirasa pueden servir como agentes farmacológicos que podrían ayudar a la remielinización en neuropatías tales como la esclerosis múltiple, la encefalopatía isquémica hipóxica (EIH) neonatal y la leucomalacia periventricular (LPV) neonatal (véase, por ejemplo, Fancy et al., 2011).

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

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

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

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

35 Además de estas patologías, la señalización Wnt y su modulación también están implicadas en una serie de otras afecciones patológicas, lo que sugiere que los inhibidores de molécula pequeña de la tanquirasa podrían tener utilidad en estas otras enfermedades relacionadas con Wnt, incluyendo:

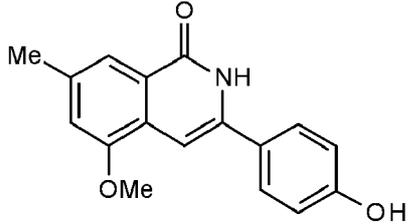
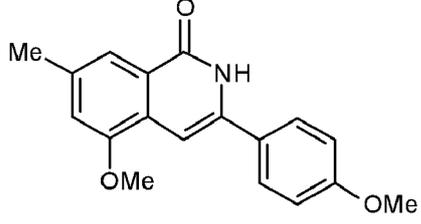
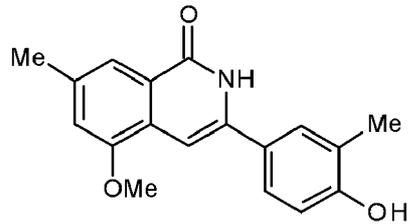
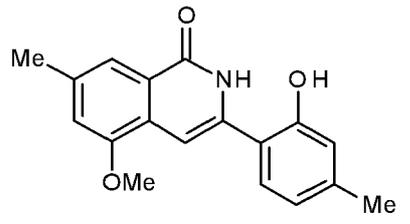
40 la enfermedad de Alzheimer, en la que la actividad B-catenina del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Caricasole et al., 2003; Moon et al., 2004; Mudher and Lovestone, 2002);
 45 la enfermedad de la piel de Dupuytren, en la que la actividad B-catenina del mediador Wnt también es aberrante (véase, por ejemplo, Varallo et al., 2003);
 Agenesia dental, en la que la actividad Axin 2 del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo Lammi et al., 2004);
 la osteoartritis, en la que la actividad de proteína 3 relacionada con Frizzled secretada (FRP3) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Loughlin et al., 2004);
 50 la vitreorretinopatía exudativa, en la que las actividades del receptor 4 de la familia Frizzled (FZD4) (véase, por ejemplo, Robitaille et al., 2002) y de la proteína de la enfermedad de Norrie (véase, por ejemplo, Xu et al., 2004) de los mediadores Wnt son aberrantes;
 la esquizofrenia, en la que la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3b) y el miembro 1 de la familia del sitio de integración MMTV de tipo sin alas (Wnt1) de los mediadores Wnt son aberrantes (véase, por ejemplo, Kozlovsky et al., 2002; Miyaoka et al., 1999);
 55 la osteoporosis, en la que la actividad de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína 5 (LRP5) de baja densidad del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Gong et al., 2001);
 la hipoplasia dérmica, en la que la actividad del homólogo de porcupina (PORCN) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Grzeschik et al., 2007);
 60 el cambio de sexo XX, en la que la actividad de R-espondina 1 (RSPO1) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Parma et al., 2006);
 la anoniquia y la hiponiquia, en la que la R-espondina 4 (RSPO4) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Bergmann et al., 2006; Blaydon et al., 2006);
 la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem, en la que la actividad de la esclerostina (SOST) del mediador Wnt es aberrante (véase, por ejemplo, Balemans et al., 2001; Balemans et al., 2002);
 65 el síndrome de Fuhrmann, en la que la actividad del sitio de integración MMTV sin alas del mediador Wnt 7a

(Wnt7a) es aberrante (véase, por ejemplo, Woods et al., 2006);
 la hipoplasia odonto-onico-dérmica, en la que la actividad del sitio de integración MMTV sin alas del mediador
 Wnt 10a (Wnt10a) es aberrante (véase, por ejemplo, Adaimy et al., 2007); y
 la obesidad de inicio temprano, en la que la actividad del sitio de integración MMTV sin alas del mediador Wnt
 10b (Wnt10b) es aberrante (véase, por ejemplo, Christodoulides et al., 2006).

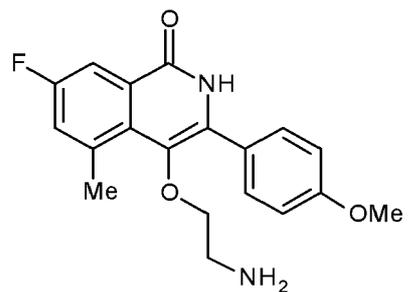
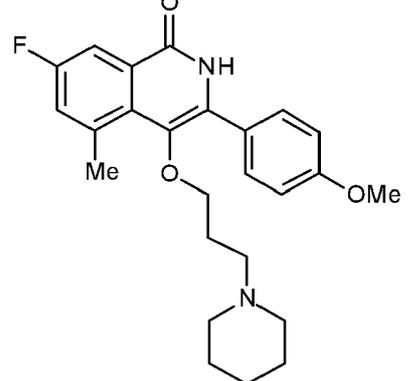
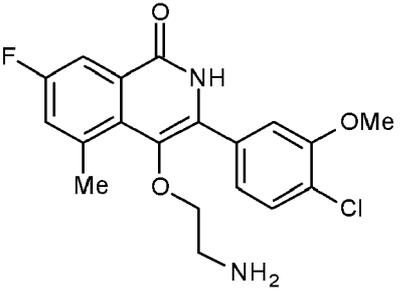
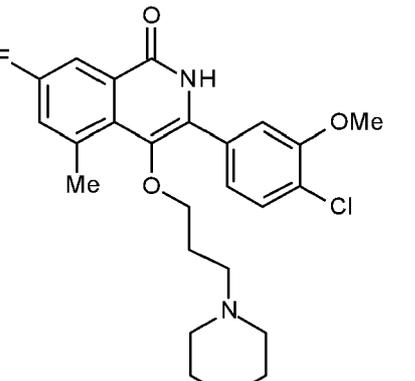
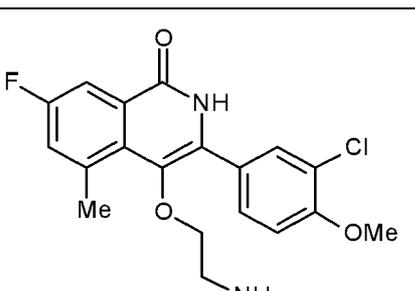
Además, la expresión de TERT de la componente de la proteína telomerasa aberrante y la señalización Wnt
 aberrante están implicadas en la nefropatía, incluyendo la nefropatía asociada al VIH (véase, por ejemplo, Shkreli et
 al., 2011). Dado el fuerte vínculo entre los inhibidores de la tanquirasa y la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

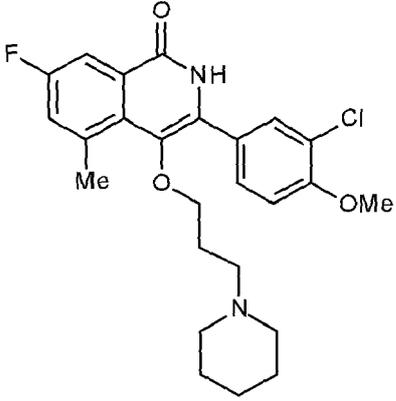
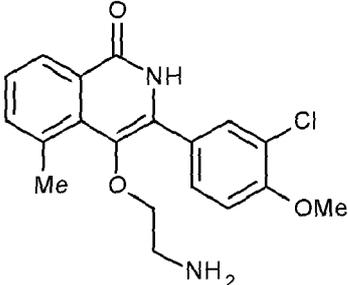
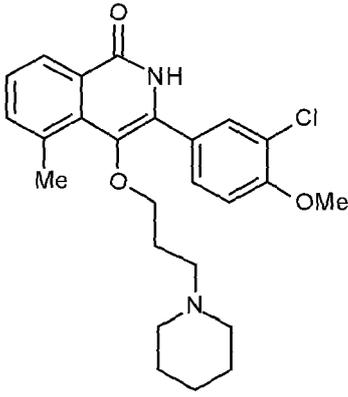
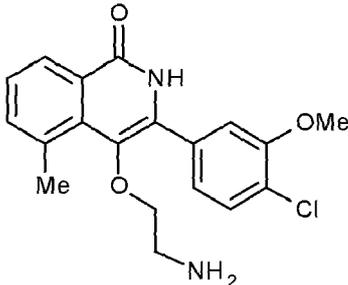
Los inventores de la presente invención han identificado una clase de inhibidores de molécula pequeña de los
 miembros de la superfamilia de PARP, incluyendo PARP1 y la tanquirasa 1, que son útiles en el tratamiento de
 afecciones, incluyendo afecciones proliferativas tales como el cáncer. En algunos casos, estos inhibidores son
 capaces de provocar la inhibición bioquímica de estos objetivos, así como de provocar la actividad celular,
 incluyendo uno o más o todos de: (i) la inhibición de la señalización Wnt; (ii) la inhibición de la
 supervivencia/proliferación celular; (iii) la estabilización de los niveles de Axin y de tanquirasa; y (iv) la formación de
 marcadores de daño en el ADN tales como los focos γ H2AX.

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

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

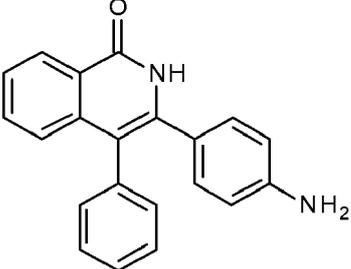
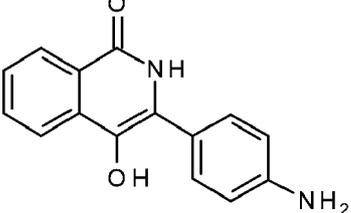
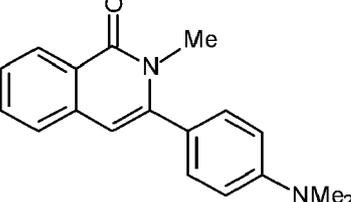
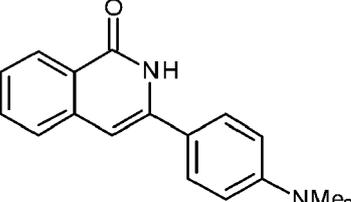
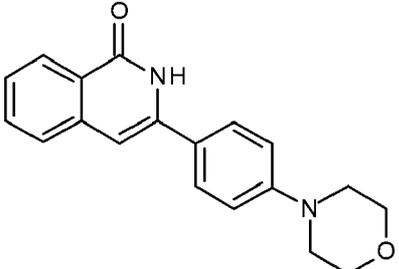
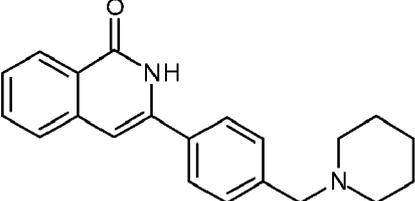
P05	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=CC=C(C)C3</chem>	203628-15-3
P06	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=CC=C(Br)C3</chem>	203628-17-5
P07	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=CC=C(OC)C3</chem>	203628-19-7
P08	 <chem>CN(C)c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=CC=C(Cl)C3</chem>	220630-92-2
P09	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=CC=C(OC)C3</chem>	223553-35-3
P10	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=C(O)C(F)=CC3</chem>	884500-93-0
P11	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C3C=C(F)C(OSi(C)(C)C)=CC3</chem>	884501-99-9

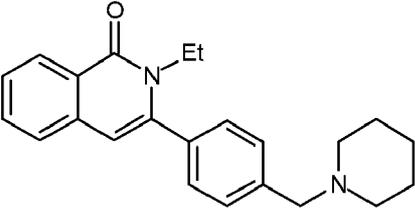
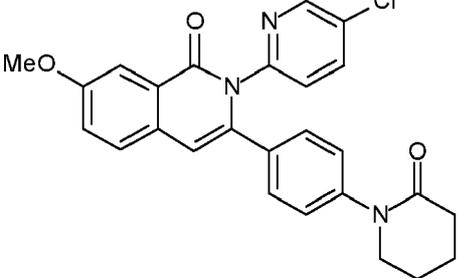
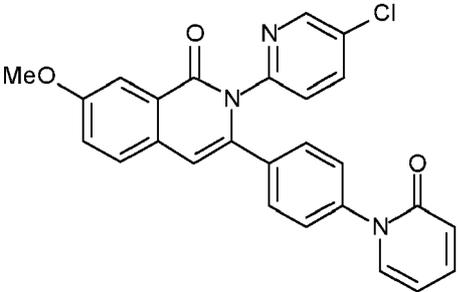
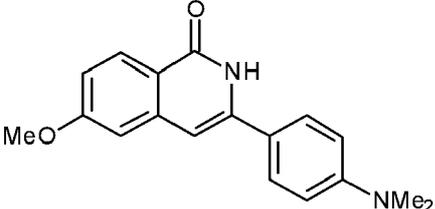
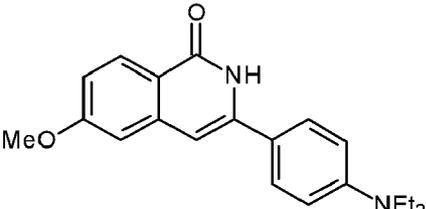
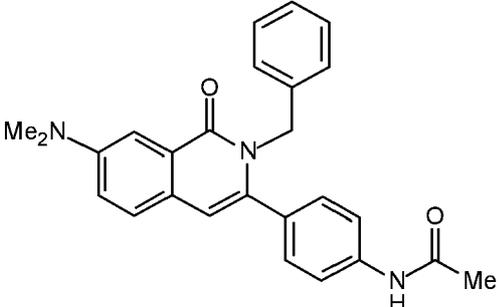
P12		1256940-02-9
P13		1256940-03-0
P14		1256940-06-3
P15		1256940-07-4
P16		1256940-08-5

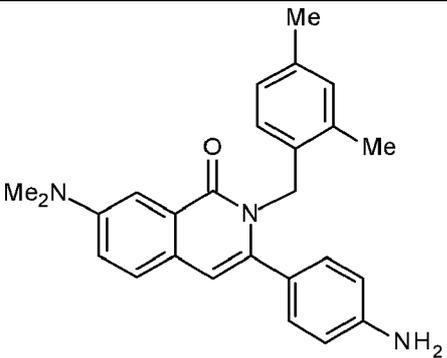
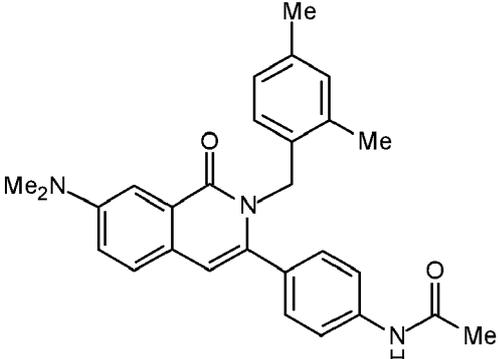
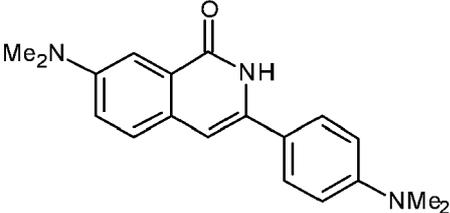
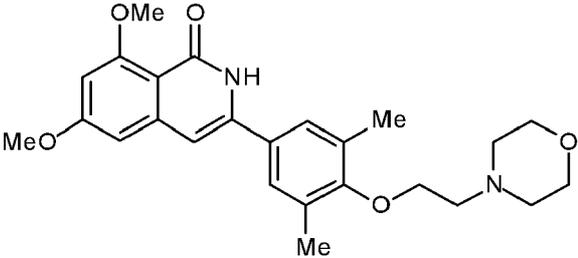
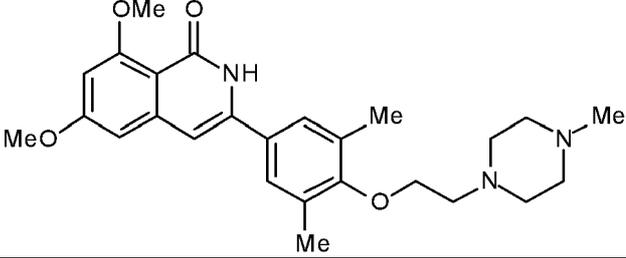
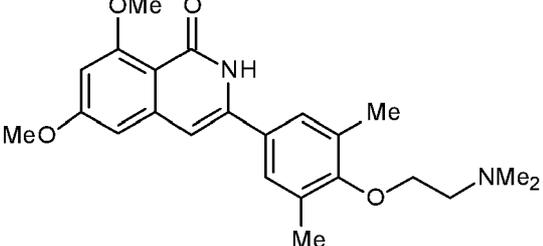
P17	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCOCc3ccc(Cl)c(OC)c3C4CCCCN4</chem>	1256940-09-6
P18	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCOCc3ccc(Cl)c(OC)c3</chem>	1256940-10-9
P19	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCOCc3ccc(Cl)c(OC)c3C4CCCCN4</chem>	1256940-11-0
P20	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=O)NCCOCc3ccc(Cl)c(OC)c3</chem>	1256940-12-1

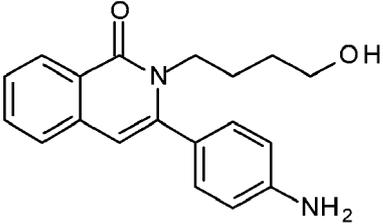
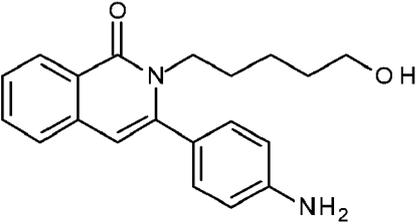
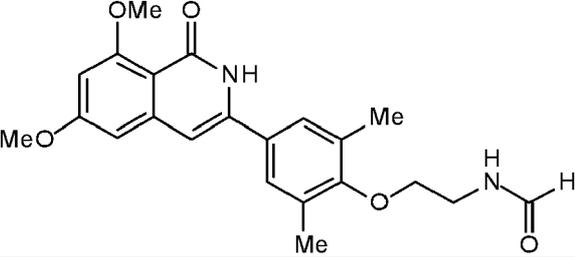
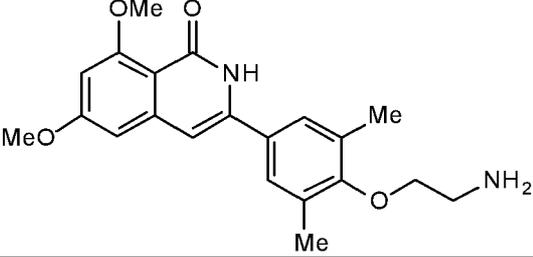
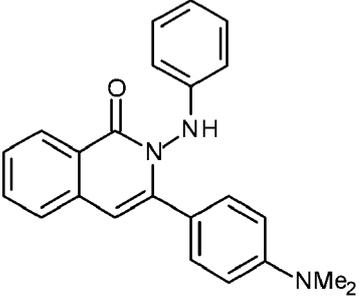
P21	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(OCCCN3CCCCC3)c4ccc(Cl)c(OC)c4</chem>	1256940-13-2
P22	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(OCCN)c3ccc(OC)cc3</chem>	1256940-16-5
P23	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(OCCCN3CCCCC3)c4ccc(OC)cc4</chem>	1256940-17-6
P24	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2C=C(C=C)c3cc(OC)c(OC)cc3[N+](=O)[O-]</chem>	1262335-24-9

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

n.º	Estructura	N.º de registro
P25		19069-81-9
P26		98659-53-1
P27		98659-55-3
P28		145104-33-2
P29		223552-86-1
P30		223553-20-6
P31		376354-94-8

P32		376354-97-1
P33		503613-43-2
P34		503613-44-3
P35		630423-61-9
P36		630423-64-2
P37		721960-58-3

P38		721960-60-7
P39		721960-73-2
P40		862469-72-5
P41		924299-93-4
P42		1044871-80-8
P43		1044871-83-1

P44		1193268-39-1
P45		1193268-40-4
P46		1253733-07-1
P47		1253733-10-6
P48		1417652-57-3

Sumario de la invención

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

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

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

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

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

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de IQ tal como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) tal como se describe en el presente documento.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) tal como se describe en el presente documento.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento, por ejemplo, un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) tal como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

20 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora mediante la inhibición de PARP.

En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora mediante la inhibición de TNKS1 y/o TNKS2.

25 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora mediante la inhibición de la señalización Wnt.

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

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

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

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

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

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

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de IQ *obtenible* por un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de IQ *obtenido* por un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a productos intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en métodos de síntesis que se describen en el presente documento.

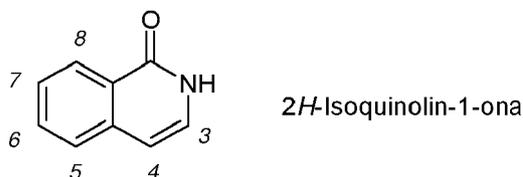
10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de tales productos intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento.

Tal como será apreciado por un experto en la materia, las características y formas de realización preferidas de un aspecto de la invención también se referirán a otros aspectos de la invención.

15 **Descripción detallada de la invención**

Compuestos

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

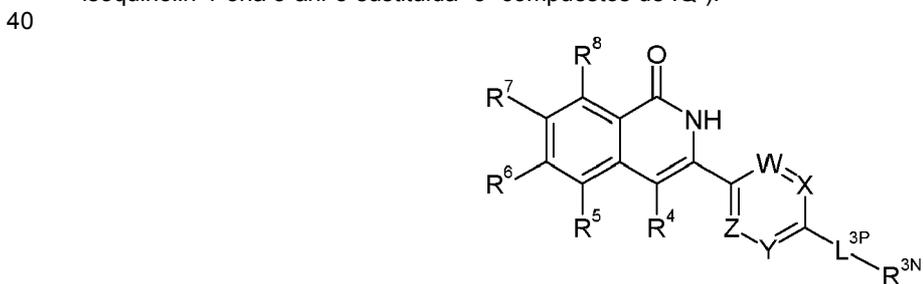


25 Más en concreto, la presente invención se refiere a determinados compuestos de 2*H*-isoquinolin-1-ona 3-aryl-5-sustituída, tal como se define en el presente documento.

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

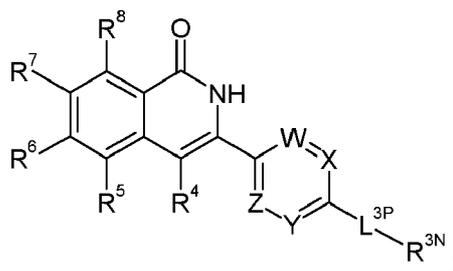
- 30 (a) un sustituyente *particular* (que se indica en el presente documento como R⁵) en la posición 5; como
 (b) un sustituyente carboarilo o heteroarilo de seis miembros *particular* (que se indica en el presente documento como el anillo que contiene W, X, Y, y Z) en la posición 3 que tiene un sustituyente *para particular* (que se indica en el presente documento como -L^{3P}-R^{3N}).

35 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos seleccionados de entre los compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, hidratos y solvatos de los mismos, en donde -R^{3N}, -L^{3P}, W, X, Y, Z, -R⁴, -R⁵, -R⁶, -R⁷ y -R⁸ son como se definen en el presente documento (a los que, por razones de conveniencia, se hace referencia de forma colectiva en el presente documento como “compuestos de 2*H*-isoquinolin-1-ona 3-aryl-5-sustituída” o “compuestos de IQ”):



Algunas formas de realización de la invención incluyen los siguientes:

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



en donde:

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

en donde:

- 15 -R^W es, de forma independiente, -H o -F;
 -R^X es, de forma independiente, -H o -F;
 -R^Y es, de forma independiente, -H o -F; y
 -R^Z es, de forma independiente, -H o -F;

20 y en donde:

-L^{3P}- es, de forma independiente, un enlace simple covalente o -L^{3PL}-;

en donde:

- 25 -L^{3PL}- es, de forma independiente, -L^{3PR1}-, -C(=O)-, -L^{3PR2}-C(=O)-, -S(=O)₂-, -L^{3PR3}-S(=O)₂- o -O-L^{3PR4}-;
 en donde:

- 30 cada -L^{3PR1}- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR2}- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR3}- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR4}- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;

y en donde:

- 35 -R^{3N} es, de forma independiente, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B o -NR^CR^D;

en donde:

40 cada -R^A es, de forma independiente:

-R^{A1}, -R^{A2}, -R^{A3}, -R^{A4}, -R^{A5}, -L^A-R^{A2}, -L^A-R^{A3}, -L^A-R^{A4} o -L^A-R^{A5};

45 cada -R^{A1} es alquilo C₁₋₆ saturado lineal o ramificado,

y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1};

cada -R^{A2} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado,

50 y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S2C};

cada -R^{A3} es heterociclilo C₃₋₇ no aromático,

55 y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos -R^{S2C},
 y está opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo -R^{SN};

cada -R^{A4} es, de forma independiente, fenilo o naftilo,

y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S3C};

5 cada -R^{A5} es heteroarilo C₅₋₁₀,

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

y está opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo -R^{SN};

10 cada -L^A es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;

y en donde:

cada -R^{S1} es, de forma independiente:

15
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -OCF₃
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM,
 20 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM,
 -NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TNC}(=O)R^{TT},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{TT}, -NHC(=O)NR^{TT}₂, -NHC(=O)RTM,
 -NR^{TNC}(=O)NH₂, -NR^{TNC}(=O)NHR^{TT}, -NR^{TNC}(=O)NR^{TT}₂, -NR^{TNC}(=O)RTM,
 25 -NHC(=O)OR^{TT}, -NR^{TNC}(=O)OR^{TT},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{TT}, -OC(=O)NR^{TT}₂, -OC(=O)RTM,
 -C(=O)R^{TT},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{TT}, -S(=O)₂NR^{TT}₂, -S(=O)₂RTM,
 -NHS(=O)₂R^{TT}, -NR^{TNS}(=O)₂R^{TT},
 30 -S(=O)₂R^{TT},
 -CN, -NO₂, -SR^{TT} o =O;

cada -R^{S2C} es, de forma independiente:

35
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -CF₃, -OCF₃,
 40 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM,
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM,
 -NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TNC}(=O)R^{TT},
 45 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{TT}, -NHC(=O)NR^{TT}₂, -NHC(=O)RTM,
 -NR^{TNC}(=O)NH₂, -NR^{TNC}(=O)NHR^{TT}, -NR^{TNC}(=O)NR^{TT}₂, -NR^{TNC}(=O)RTM,
 -NHC(=O)OR^{TT}, -NR^{TNC}(=O)OR^{TT},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{TT}, -OC(=O)NR^{TT}₂, -OC(=O)RTM,
 -C(=O)R^{TT},
 50 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{TT}, -S(=O)₂NR^{TT}₂, -S(=O)₂RTM,
 -NHS(=O)₂R^{TT}, -NR^{TNS}(=O)₂R^{TT},
 -S(=O)₂R^{TT},
 -CN, -NO₂, -SR^{TT} o =O;

55 cada -R^{S3C} es, de forma independiente:

60
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -CF₃, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM,
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT},
 65 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM,
 -NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TNC}(=O)R^{TT},

5
 10
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{TT}, -NHC(=O)NR^{TT}₂, -NHC(=O)RTM,
 -NR^{TN}C(=O)NH₂, -NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)NR^{TT}₂, -NR^{TN}C(=O)RTM,
 -NHC(=O)OR^{TT}, -NR^{TN}C(=O)OR^{TT},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{TT}, -OC(=O)NR^{TT}₂, -OC(=O)RTM,
 -C(=O)R^{TT},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{TT}, -S(=O)₂NR^{TT}₂, -S(=O)₂RTM,
 -NHS(=O)₂R^{TT}, -NR^{TN}S(=O)₂R^{TT},
 -S(=O)₂R^{TT},
 -CN, -NO₂ o -SR^{TT};
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes -R^{S3C}, si se encuentran presentes, pueden formar juntos: -O-CH₂-O- o -O-CH₂CH₂-O-;

cada -R^{SN} es, de forma independiente:

15
 20
 -R^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 -C(=O)R^{TT},
 -C(=O)OR^{TT},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM o
 -S(=O)₂R^{TT};

en donde:

25
 30
 cada -L^T- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -R^{TT} es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, cicloalquil C₃₋₆-metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{TTT}, en donde -R^{TTT} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -R^{TN} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -RTM es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

35
 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: -R^{TMM}, -C(=O)R^{TMM}, -S(=O)₂R^{TMM}, -F, -NH₂, -NHR^{TMM}, -NR^{TMM}₂, -OH y -OR^{TMM}; y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado de entre: -R^{TMM}, -C(=O)R^{TMM}, -C(=O)OR^{TMM} y -S(=O)₂R^{TMM},
 en donde cada -R^{TMM} es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, cicloalquil C₃₋₆-metilo saturado, fenilo o bencilo;

40 y en donde:

45
 -R^B es, de forma independiente, -R^{B1}, -R^{B2} o -L^B-R^{B2};
 -R^{B1} es alquilo C₁₋₆ saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{BB}, en donde
 -R^{BB} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 -R^{B2} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado; y
 -L^B- es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;

y en donde:

50 -NR^{CRD} es, de forma independiente, -NR^{C1R^{D1}}, -NR^{C2R^{D2}}, -NR^{C3R^{D3}}, -NR^{C4R^{D4}} o -NR^{C5R^{D5}};

en donde:

55
 -NR^{C1R^{D1}} es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)₂;
 y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático monocíclico está:

60
 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos -R^{NC}, y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo -R^{NN};

65
 -NR^{C2R^{D2}} es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos

átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)₂, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en

5

forma de S(=O) o S(=O)₂; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos -R^{NC}, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo -R^{NN};

10

-NR^{C3}R^{D3} es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)₂, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de S(=O) o S(=O)₂;

15

y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático con puente está:

20

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos -R^{NC}, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo -R^{NN};

25

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

30

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos -R^{NC}, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo -R^{NN};

35

en donde:

cada -R^{NC} es, de forma independiente:

40

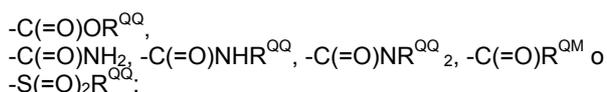
-R^{QQ},
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, -OR^{QQ},
-L^Q-OH, -L^Q-OR^{QQ},
-CF₃, -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{QQ}, -NR^{QQ}₂, -R^{QM},
-L^Q-NH₂, -L^Q-NHR^{QQ}, -L^Q-NR^{QQ}₂, -L^Q-R^{QM},
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{QQ}, -OC(=O)R^{QQ},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{QQ}, -C(=O)NR^{QQ}₂, -C(=O)R^{QM},
-NHC(=O)R^{QQ}, -NR^{QN}C(=O)R^{QQ},
-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{QQ}, -NHC(=O)NR^{QQ}₂, -NHC(=O)R^{QM},
-NR^{QN}C(=O)NH₂, -NR^{QN}C(=O)NHR^{QQ},
-NR^{QN}C(=O)NR^{QQ}₂, -NR^{QN}C(=O)R^{QM},
-NHC(=O)OR^{QQ}, -NR^{QN}C(=O)OR^{QQ},
-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{QQ}, -OC(=O)NR^{QQ}₂, -OC(=O)R^{QM},
-C(=O)R^{QQ},
-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{QQ}, -S(=O)₂NR^{QQ}₂, -S(=O)₂R^{QM},
-NHS(=O)₂R^{QQ}, -NR^{QS}S(=O)₂R^{QQ},
-S(=O)₂R^{QQ},
-CN, -NO₂, -SR^{QQ} o =O;

60

cada -R^{NN} es, de forma independiente:

65

-R^{QQ},
-L^Q-OH, -L^Q-OR^{QQ},
-L^Q-NH₂, -L^Q-NHR^{QQ}, -L^Q-NR^{QQ}₂, -L^Q-R^{QM},
-C(=O)R^{QQ},



5 en donde:

10 cada $-L^Q$ es alquileo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{QQ}$ es, de forma independiente, $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$ o $-R^{QQ3}$;
 cada $-R^{QQ1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o
 cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado; y está opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-OR^{QQQ}$;
 cada $-R^{QQ2}$ es, de forma independiente, fenilo o bencilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$;
 cada $-R^{QQ3}$ es, de forma independiente, heteroarilo C_{5-6} ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$;
 cada $-R^{QQQ}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{QN}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 15 cada $-R^{QM}$ es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

20 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$,
 $-S(=O)_2R^{QMM}$, $-F$, $-NH_2$, $-NHR^{QMM}$, $-NR^{QMM}_2$, $-OH$ y $-OR^{QMM}$; y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado
 de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$, $-C(=O)OR^{QMM}$ y $-S(=O)_2R^{QMM}$;
 en donde cada $-R^{QMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6}
 saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo;

25 y en donde:

30 $-NR^{C5}R^{D5}$ es, de forma independiente: *1H*-pirrol-1-ilo; *2H*-isoindol-2-ilo; *1H*-indol-1-ilo; *1H*-pirazol-1-ilo; *1H*-
 benzoimidazol-1-ilo; *1H*-imidazol-1-ilo; *2H*-indazol-2-ilo; *1H*-indazol-1-ilo; *4H*-[1,2,4]triazol-4-ilo; *1H*-
 [1,2,3]triazol-1-ilo; *2H*-[1,2,3]triazol-2-ilo; *1H*-[1,2,4]triazol-1-ilo; *1H*-benzotriazol-1-ilo; o *1H*-tetrazol-1-ilo; y
 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$;

en donde cada $-R^H$ es, de forma independiente:

35 $-R^{HH}$,
 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{HH}$,
 $-L^H-OH$, $-L^H-OR^{HH}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 40 $-NH_2$, $-NHR^{HH}$, $-NR^{HH}_2$, $-R^{HM}$,
 $-L^H-NH_2$, $-L^H-NHR^{HH}$, $-L^H-NR^{HH}_2$, $-L^H-R^{HM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{HH}$, $-OC(=O)R^{HH}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{HH}$, $-C(=O)NR^{HH}_2$, $-C(=O)R^{HM}$,
 $-NHC(=O)R^{HH}$, $-NR^{HN}C(=O)R^{HH}$,
 45 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N^{HH}$, $-NHC(=O)NR^{HH}_2$, $-NHC(=O)R^{HH}$,
 $-NR^{HN}C(=O)NH_2$, $-NR^{HN}C(=O)NHR^{HH}$, $-NR^{NN}C(=O)NR^{NN}_2$, $-NR^{HN}C(=O)R^{HM}$,
 $-NHC(=O)OR^{HH}$, $-NR^{HN}C(=O)OR^{HH}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{HH}$, $-OC(=O)NR^{HH}_2$, $-OC(=O)R^{HM}$,
 $-C(=O)R^{HH}$,
 50 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{HH}$, $-S(=O)_2NR^{HH}_2$, $-S(=O)_2R^{HM}$,
 $-NHS(=O)_2R^{HH}$, $-NR^{HN}S(=O)_2R^{HH}$,
 $-S(=O)_2R^{HH}$,
 $-CN$, $-NO_2$ o $-SR^{HH}$;

55 en donde:

60 cada $-L^H$ es alquileo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HH}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado,
 cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está
 opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-OR^{HHH}$, en donde $-R^{HHH}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HN}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HM}$ es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o
 diazepano, y está:

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

de entre: $-R^{HMM}$, $-C(=O)R^{HMM}$, $-C(=O)OR^{HMM}$ y $-S(=O)_2R^{HMM}$;
 en donde cada $-R^{HMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo;

5 y en donde:

$-R^5$ es, de forma independiente, $-R^{5A}$, $-R^{5B}$, $-R^{5C}$ o $-R^{5D}$;
 $-R^{5A}$ es $-CN$;
 $-R^{5B}$ es, de forma independiente, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHR^{5B1}$ o $-CH_2NR^{5B1}R^{5B2}$.
 10 $-R^{5C}$ es, de forma independiente, $-CH_2NHC(=O)R^{5C1}$ o $-CH_2NR^{5C2}C(=O)R^{5C1}$, y
 $-R^{5D}$ es, de forma independiente, $-CH_2NHS(=O)_2R^{5D1}$ o $-CH_2NR^{5D2}S(=O)_2R^{5D1}$;

en donde:

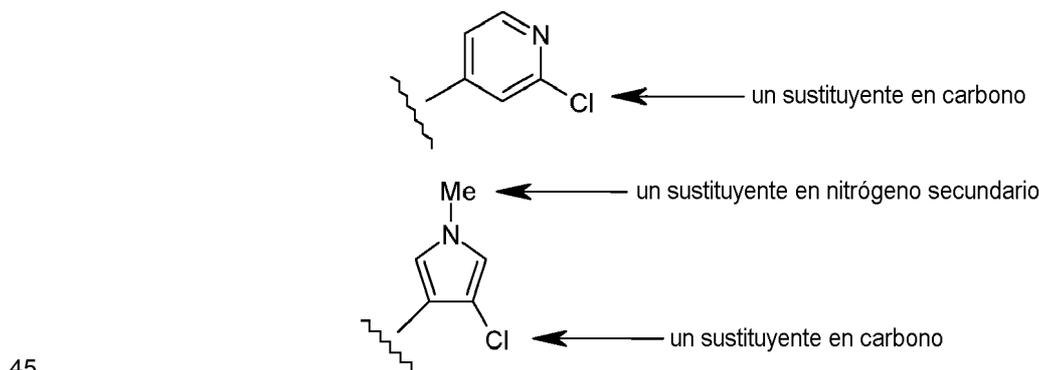
15 cada $-R^{5B1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{5B2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{5C1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{5C2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 20 cada $-R^{5D1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado; y
 cada $-R^{5D2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

y en donde:

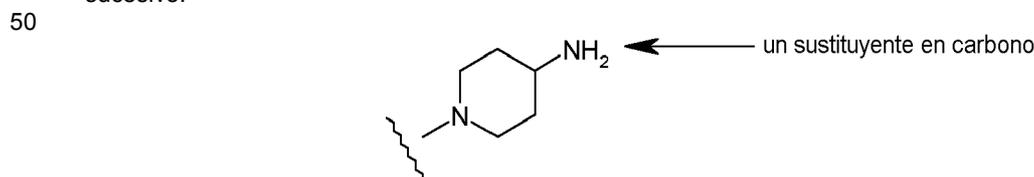
25 $-R^4$ es $-H$;
 $-R^6$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$; y
 $-R^7$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$; y
 $-R^8$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$.

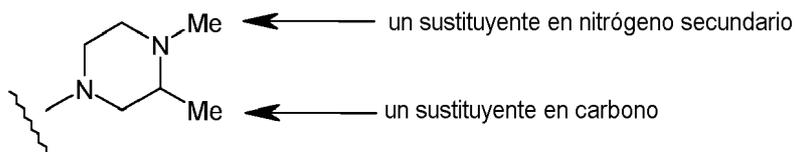
30 Para evitar dudas, no se tiene por objeto que cualesquiera dos o más de $-R^{3N}$, $-L^{3P}$, W , X , Y , Z , $-R^4$, $-R^5$, $-R^6$, $-R^7$ y $-R^8$ formen juntos un anillo que esté condensado con el anillo o anillos a los que los mismos estén unidos. Por ejemplo, no se tiene por objeto que $-R^4$ y $-R^5$ formen juntos un anillo que esté condensado con el anillo al que los mismos estén unidos. De forma análoga, no se tiene por objeto que $-R^4$ y Z formen juntos un anillo que esté condensado con los anillos a los que los mismos estén unidos. De forma análoga, no se tiene por objeto que $-R^4$ y W formen juntos un anillo que esté condensado con los anillos a los que los mismos estén unidos.

35 Para evitar dudas, la expresión "sustituyente en carbono" tiene por objeto hacer referencia a un sustituyente que está unido a un átomo de carbono en el anillo. De forma análoga, la expresión "sustituyente en nitrógeno secundario" tiene por objeto hacer referencia a un sustituyente que está unido a un átomo de nitrógeno en el anillo que, en ausencia del sustituyente, sería un átomo de nitrógeno secundario en el anillo (es decir, $-NH-$). En consecuencia, un grupo piridilo solo puede tener "sustituyentes en carbono", mientras que el 1H-pirrol puede tener tanto "sustituyentes en carbono" como un "sustituyente en nitrógeno secundario", tal como se ilustra en lo sucesivo.



De forma análoga, un grupo piperidino solo puede tener "sustituyentes en carbono", mientras que el piperizino puede tener tanto "sustituyentes en carbono" como un "sustituyente en nitrógeno secundario", tal como se ilustra en lo sucesivo.





Los grupos W, X, Y, y Z

5

(2) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:

10 W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("fenilo"); o
 W es N, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("pirid-2-ilo"); o
 W es CR^W, X es N, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("pirid-3-ilo"); o
 W es N, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es N ("pirimidin-2-ilo"); o
 W es CR^W, X es N, Y es N y Z es CR^Z ("pirimidin-5-ilo").

15

(3) Un compuesto de acuerdo con cualquiera de (1), en donde:

W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("fenilo"); o
 W es CR^W, X es N, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("pirid-3-ilo"); o
 W es CR^W, X es N, Y es N y Z es CR^Z ("pirimidin-5-ilo").

20

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

W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("fenilo").

25

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

W es CR^W, X es N, Y es CR^Y y Z es CR^Z ("pirid-3-ilo").

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

30

W es CR^W, X es N, Y es N y Z es CR^Z ("pirimidin-5-ilo").

El grupo -R^W

35

(7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en donde -R^W, si se encuentra presente, es -H.

(8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en donde -R^W, si se encuentra presente, es -F.

El grupo -R^X

40

(9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en donde -R^X, si se encuentra presente, es -H.

(10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en donde -R^X, si se encuentra presente, es -F.

El grupo -R^Y

45

(11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en donde -R^Y, si se encuentra presente, es -H.

(12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en donde -R^Y, si se encuentra presente, es -F.

50

El grupo -R^Z

(13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde -R^Z, si se encuentra presente, es -H.

55

(14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde -R^Z, si se encuentra presente, es -F.

El grupo -L^{3P}-

60

(15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en donde -L^{3P}- es un enlace simple covalente.

(16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en donde -L^{3P}- es -L^{3PL}-.

El grupo -L^{3PL}-

- 5 (17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -L^{3PR1}-, -C(=O)-, -L^{3PR2}-C(=O)-, -O-L^{3PR4}- o -S(=O)₂-.
- (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -L^{3PR1}-, -C(=O)-, -O-L^{3PR4}- o -S(=O)₂-.
- 10 (19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -L^{3PR1}-.
- (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -C(=O)-.
- 15 (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -L^{3PR2}-C(=O)-.
- (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -S(=O)₂-.
- 20 (23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -L^{3PR3}-S(=O)₂-.
- 25 (24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -L^{3PL}-, si se encuentra presente, es -O-L^{3PR4}-.

El grupo -L^{3PR1}-

- 30 (25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)-, -C(Me)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(Me)CH₂-, -CH₂CH(Me)-, -C(Me)₂CH₂-, -CH₂C(Me)₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- 35 (26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)-, -C(Me)₂-, -CH(Et)- o -CH₂CH₂-.
- (27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)- o -C(Me)₂-.
- 40 (28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- (29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- 45 (30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂- o -CH₂CH₂-.
- 50 (31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es -CH₂-.
- (32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH(Me)-.
- 55 (33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -C(Me)₂-.
- (34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24), en donde cada -L^{3PR1}-, si se encuentra presente, es -CH₂CH₂-.

60 El grupo -L^{3PR2}-

- (35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (34), en donde cada -L^{3PR2}-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)-, -C(Me)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(Me)CH₂-, -CH₂CH(Me)-, -C(Me)₂CH₂-, -CH₂C(Me)₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- 65 (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (34), en donde cada -L^{3PR2}-, si se encuentra

(56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (52), en donde cada $-L^{3PR4}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

5 (57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (52), en donde cada $-L^{3PR4}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (52), en donde cada $-L^{3PR4}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

10 (59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (52), en donde cada $-L^{3PR4}$ -, si se encuentra presente, es $-CH_2-$.

(60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (52), en donde cada $-L^{3PR4}$ -, si se encuentra presente, es $-CH_2CH_2-$.

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

(61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es, de forma independiente, $-NHR^A$, $-NR^A R^B$ o $-NR^C R^D$.

20 (62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es, de forma independiente, $-NR^A R^B$ o $-NR^C R^D$.

(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es $-NH_2$.

25 (64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es $-NHR^A$.

(65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es $-NR^A R^B$.

30 (66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (60), en donde $-R^{3N}$ es $-NR^C R^D$.

El grupo $-R^A$

35 (67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-L^A-R^{A2}$ o $-L^A-R^{A3}$.

(68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: $-R^{A1}$, $-R^{A3}$ o $-L^A-R^{A3}$.

40 (69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-R^{A1}$.

(70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-R^{A2}$.

45 (71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-R^{A3}$.

(72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-R^{A4}$.

50 (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-R^{A5}$.

55 (74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-L^A-R^{A2}$.

(75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-L^A-R^{A3}$.

60 (76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-L^A-R^{A4}$.

65 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde cada $-R^A$, si se encuentra presente, es $-L^A-R^{A5}$.

El grupo -R^{A1}

- 5 (78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1}.
- 10 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -OH, -OR^{TT}, -NH₂, -NHR^{TT} y -NR^{TT}₂.
- 15 (80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -OH y -OR^{TT}.
- (81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1}.
- 20 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -OH, -OR^{TT}, -NH₂, -NHR^{TT} y -NR^{TT}₂.
- 25 (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1}.
- (84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -OH, -OR^{TT}, -NH₂, -NHR^{TT} y -NR^{TT}₂.
- 30 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1}.
- (86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.
- 35 (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.
- 40 (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.
- (89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.
- 45 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (77), en donde cada -R^{A1}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{A2}

- 50 (91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (90), en donde cada -R^{A2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S2C}.
- 55 (92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (90), en donde cada -R^{A2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S2C}.
- 60 (93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (90), en donde cada -R^{A2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo o ciclobutilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S2C}.

El grupo -R^{A3}

- 65 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada -R^{A3}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano,

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

5 (95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,

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

10 (96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, tetrahidropiranilo o piperidinilo,

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

(97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{S2C}$.

20 (98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es piperidinilo,

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

25 (99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es pirrolidinilo,

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

(100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (93), en donde cada $-R^{A3}$, si se encuentra presente, es azetidínilo,

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

El grupo $-R^{A4}$

40 (101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (100), en donde cada $-R^{A4}$, si se encuentra presente, es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^{S3C}$.

(102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (100), en donde cada $-R^{A4}$, si se encuentra presente, es naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^{S3C}$.

El grupo $-R^{A5}$

50 (103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (102), en donde cada $-R^{A5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo o ftalazinilo,

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

(104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (102), en donde cada $-R^{A5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo,

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

65 (105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (102), en donde cada $-R^{A5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo o isotiazolilo,

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

5 (106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (102), en donde cada $-R^{A5}$, si se encuentra presente, es imidazolilo,

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

10 (107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (102), en donde cada $-R^{A5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo,

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

15 El grupo $-L^A$

(108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(Me)CH_2-$, $-CH_2CH(Me)-$, $-C(Me)_2CH_2-$, $-CH_2C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

20 (109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Et)-$ o $-CH_2CH_2-$.

25 (110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ o $-C(Me)_2-$.

(111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

30 (112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

35 (114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es $-CH_2-$.

40 (115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (107), en donde cada $-L^A$, si se encuentra presente, es $-CH_2CH_2-$.

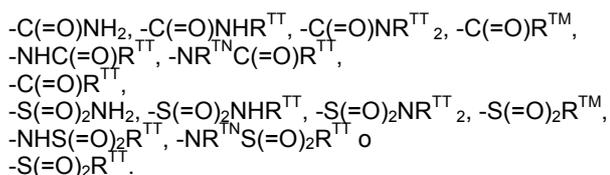
El grupo $-R^{S1}$

45 (116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

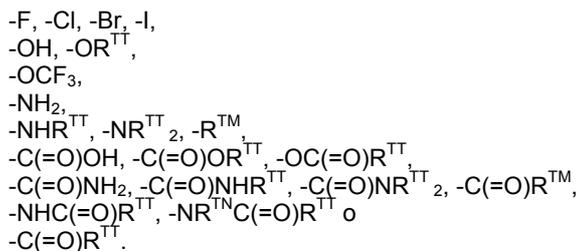
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{TT}$,
-OCF₃,
50 -NH₂, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, $-R^{TM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$, $-C(=O)R^{TM}$,
 $-C(=O)R^{TT}$,
55 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$, $-S(=O)_2R^{TM}$,
 $-NHS(=O)_2R^{TT}$, $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$,
 $-S(=O)_2R^{TT}$,
-CN, $-NO_2$, $-SR^{TT}$ o =O.

60 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

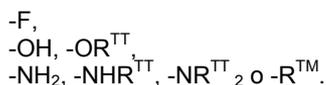
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{TT}$,
-OCF₃,
65 -NH₂, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, $-R^{TM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,



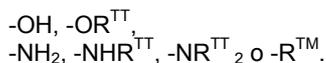
10 (118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



20 (119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



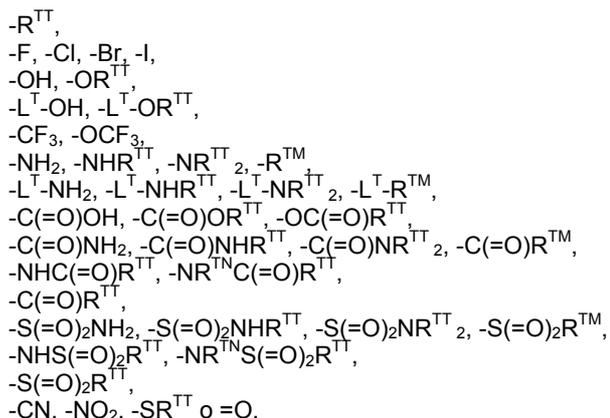
30 (120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



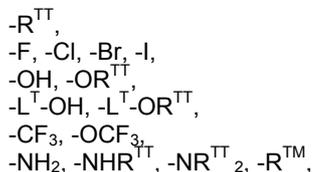
(121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (115), en donde cada $-R^{S1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-OH$ o $-OR^{TT}$.

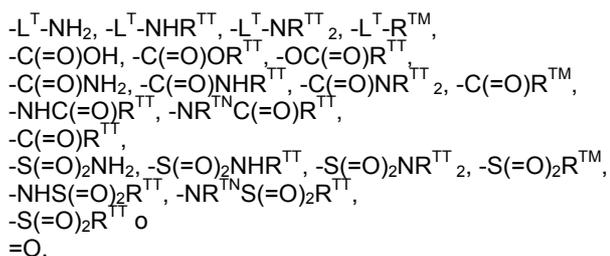
El grupo $-R^{S2C}$

40 (122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

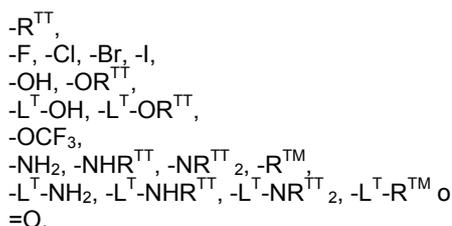


60 (123) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

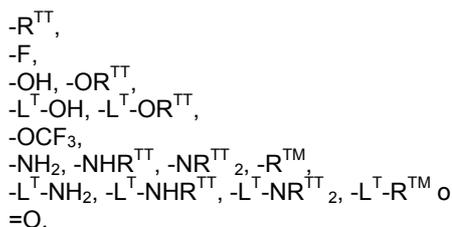




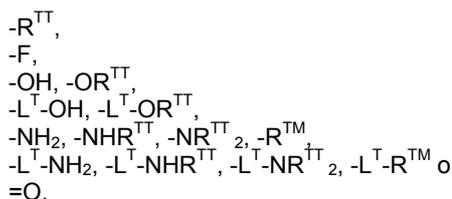
(124) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



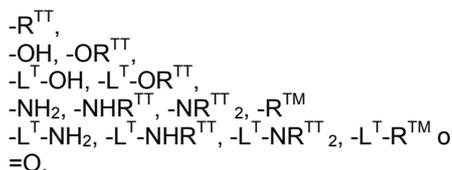
(125) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



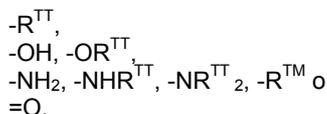
(126) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(127) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(128) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (121), en donde cada $-R^{S2C}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



El grupo $-R^{S3C}$

(129) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en donde cada $-R^{S3C}$, si se encuentra

presente, es, de forma independiente:

- 5
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -CF₃, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM
 10
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM,
 -NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TN}C(=O)R^{TT},
 -C(=O)R^{TT},
 15
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{TT}, -S(=O)₂NR^{TT}₂, -S(=O)₂RTM,
 -NHS(=O)₂R^{TT}, -NR^{TN}S(=O)₂R^{TT},
 -S(=O)₂R^{TT},
 -CN, -NO₂ o -SR^{TT}.

20 (130) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en donde cada -R^{S3C}, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

- 25
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -CF₃, -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 30
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{TT}, -OC(=O)R^{TT},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{TT}, -C(=O)NR^{TT}₂, -C(=O)RTM,
 -NHC(=O)R^{TT}, -NR^{TN}C(=O)R^{TT} o
 -C(=O)R^{TT}.

35 (131) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en donde cada -R^{S3C}, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

- 40
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 45
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂, -RTM,
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂ o -L^T-RTM.

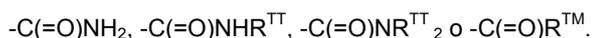
50 (132) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (128), en donde cada -R^{S3C}, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

- 55
 -R^{TT},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{TT},
 -NH₂, -NHR^{TT}, -NR^{TT}₂ o -RTM.

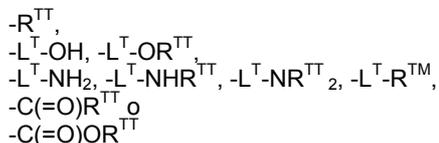
El grupo -R^{SN}

60 (133) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada -R^{SN}, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

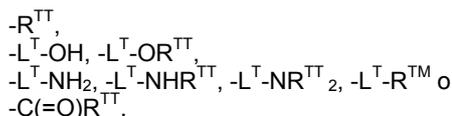
- 65
 -R^{TT},
 -L^T-OH, -L^T-OR^{TT},
 -L^T-NH₂, -L^T-NHR^{TT}, -L^T-NR^{TT}₂, -L^T-RTM,
 -C(=O)R^{TT},
 -C(=O)OR^{TT},



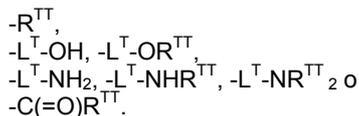
(134) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



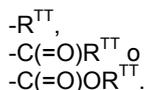
(135) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(136) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(137) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(138) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{TT}$ o $-C(=O)R^{TT}$.

(139) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en donde cada $-R^{SN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{TT}$.

El grupo $-L^T-$

(140) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(Me)CH_2-$, $-CH_2CH(Me)-$, $-C(Me)_2CH_2-$, $-CH_2C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(141) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Et)-$ o $-CH_2CH_2-$.

(142) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ o $-C(Me)_2-$.

(143) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(144) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(145) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

(146) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es $-CH_2-$.

(147) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (139), en donde cada $-L^T-$, si se encuentra presente, es $-CH_2CH_2-$.

El grupo -R^{TT}

5 (148) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, cicloalquil C₃₋₆-metilo saturado, fenilo o bencilo.

10 (149) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado, fenilo o bencilo.

(150) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

15 (151) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado o cicloalquil C₃₋₆-metilo saturado; en donde dicho alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{TTT}, en donde -R^{TTT} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

20 (152) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ saturado o cicloalquil C₃₋₆-metilo saturado.

25 (153) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado; en donde dicho alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{TTT}, en donde -R^{TTT} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

(154) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado.

30 (155) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{TTT}, en donde -R^{TTT} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

35 (156) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

(157) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

40 (158) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -tBu.

45 (159) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es -Me.

(160) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en donde cada -R^{TT}, si se encuentra presente, es -tBu.

50 El grupo -R^{TTT}

(161) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (160), en donde cada -R^{TTT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

55 (162) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (160), en donde cada -R^{TTT}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(163) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (160), en donde cada -R^{TTT}, si se encuentra presente, es -Me.

60 El grupo -R^{TN}

(164) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (163), en donde cada -R^{TN}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

65

(165) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (163), en donde cada $-R^{TN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$ o $-Et$.

5 (166) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (163), en donde cada $-R^{TN}$, si se encuentra presente, es $-Me$.

El grupo $-R^{TM}$

10 (167) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (166), en donde cada $-R^{TM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-R^{TMM}$, $-C(=O)R^{TMM}$, $-S(=O)_2R^{TMM}$, $-F$, $-NH_2$, $-NHR^{TMM}$, $-NR^{TMM}_2$, $-OH$ y $-OR^{TMM}$; y

15 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado de entre: $-R^{TMM}$, $-C(=O)R^{TMM}$, $-C(=O)OR^{TMM}$ y $-S(=O)_2R^{TMM}$, en donde cada $-R^{TMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo.

El grupo $-R^{TMM}$

(168) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fenilo o bencilo.

25 (169) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

(170) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

(171) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

(172) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

(173) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(174) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$ o $-Et$.

45 (175) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es $-Me$.

(176) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, cicloalquilo C_{3-6} saturado.

50 (177) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(178) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (167), en donde cada $-R^{TMM}$, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

El grupo $-R^B$

60 (179) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en donde $-R^B$, si se encuentra presente, es $-R^{B1}$.

(180) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en donde $-R^B$, si se encuentra presente, es $-R^{B2}$.

65 (181) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en donde $-R^B$, si se encuentra presente, es $-L^B-R^{B2}$.

El grupo -R^{B1}

(182) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es alquilo C₁₋₆ saturado lineal o ramificado.

(183) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu, y está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{BB}, en donde -R^{BB} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

(184) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(185) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(186) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente: -Me; o -Et que está opcionalmente sustituido con -OH o -OR^{BB}, en donde -R^{BB} es alquilo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado.

(187) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OMe.

(188) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et o -CH₂CH₂OH.

(189) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(190) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (181), en donde -R^{B1}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{BB}

(191) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (190), en donde -R^{BB}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(192) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (190), en donde -R^{BB}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{B2}

(193) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en donde -R^{B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(194) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en donde -R^{B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

(195) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en donde -R^{B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo o ciclobutilo.

(196) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en donde -R^{B2}, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

El grupo -L^B-

(197) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada -L^B-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)-, -C(Me)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(Me)CH₂-, -CH₂CH(Me)-, -C(Me)₂CH₂-, -CH₂C(Me)₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

(198) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada -L^B-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)-, -C(Me)₂-, -CH(Et) o -CH₂CH₂-.

(199) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada -L^B-, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -CH₂-, -CH(Me)- o -C(Me)₂-.

(200) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada $-L^B-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 (201) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada $-L^B-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

(202) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada $-L^B-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

10 (203) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada $-L^B-$, si se encuentra presente, es $-\text{CH}_2-$.

(204) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (196), en donde cada $-L^B-$, si se encuentra presente, es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

15 El grupo $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$

(205) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en donde $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, si se encuentra presente, es $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$.

20 (206) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en donde $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, si se encuentra presente, es $-\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{D}2}$.

25 (207) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en donde $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, si se encuentra presente, es $-\text{NR}^{\text{C}3}\text{R}^{\text{D}3}$.

(208) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en donde $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, si se encuentra presente, es $-\text{NR}^{\text{C}4}\text{R}^{\text{D}4}$.

30 (209) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en donde $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, si se encuentra presente, es $-\text{NR}^{\text{C}5}\text{R}^{\text{D}5}$.

El grupo $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$

35 (210) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo.

(211) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

40 (212) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene 5 átomos en el anillo.

45 (213) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene 6 átomos en el anillo.

(214) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene 7 átomos en el anillo.

50 (215) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, en $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

(216) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, en $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N.

55 (217) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, en $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

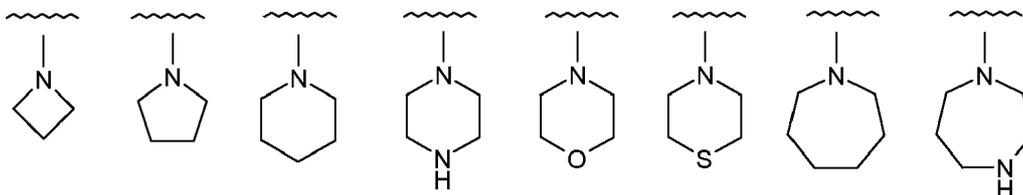
(218) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, en $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $\text{S}(=\text{O})$ o $\text{S}(=\text{O})_2$.

60 (219) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, en $-\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

65

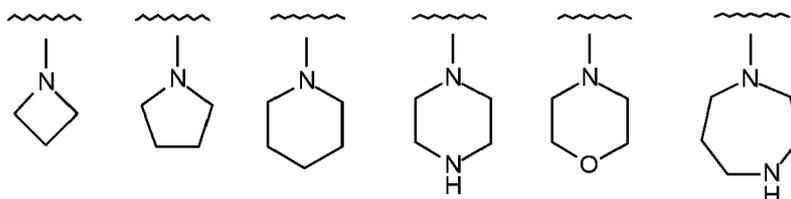
(220) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, en donde S, si se encuentra presente, está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$, y está:

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



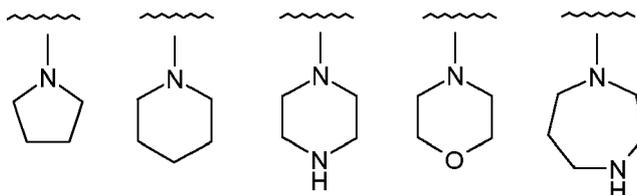
10 (221) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

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

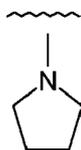


20 (222) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

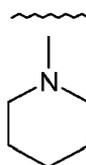
20 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo $-R^{NN}$:



25 (223) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$:



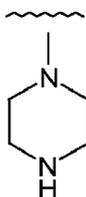
30 (224) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$:



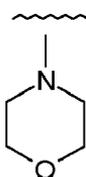
35

(225) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

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

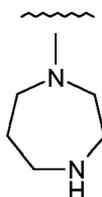


10 (226) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$:



15 (227) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (209), en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

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



20

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

25 (228) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$;

30

y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado está:

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

35

(229) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo.

40

(230) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene 8 átomos en el anillo.

(231) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene 9 átomos en el anillo.

45

(232) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene 10 átomos en el anillo.

(233) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, en $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

5 (234) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, en $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N.

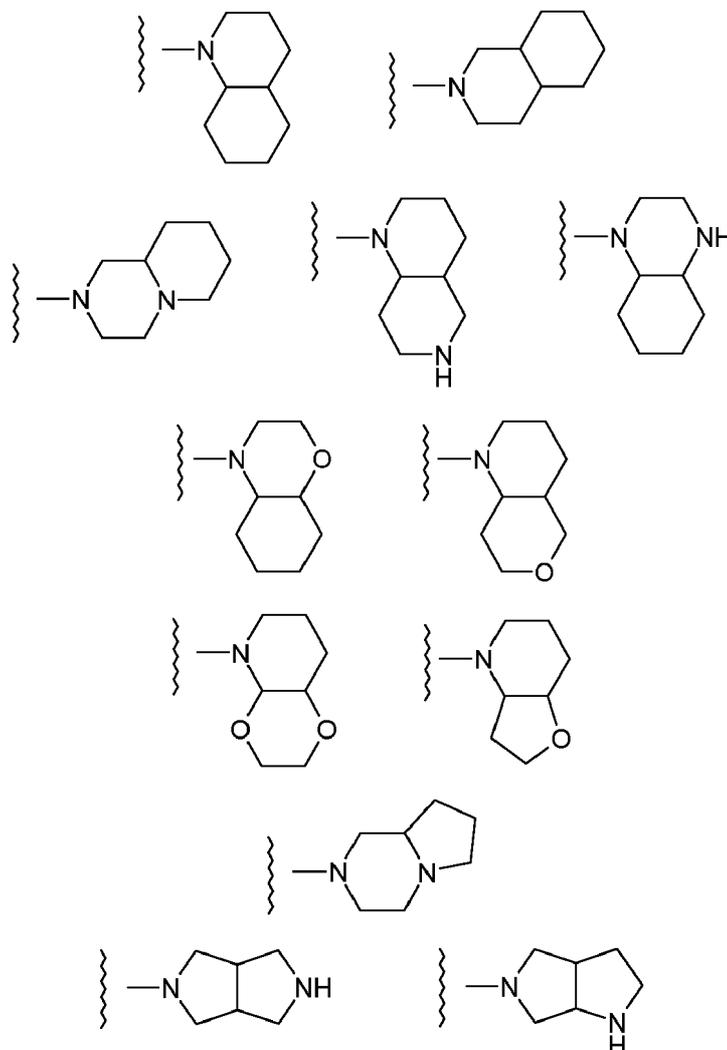
(235) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, en $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

10 (236) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, en $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$.

15 (237) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, en $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

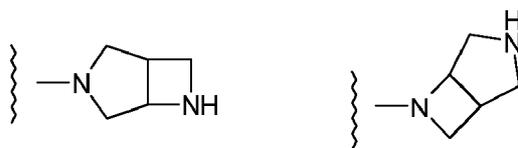
(238) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

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



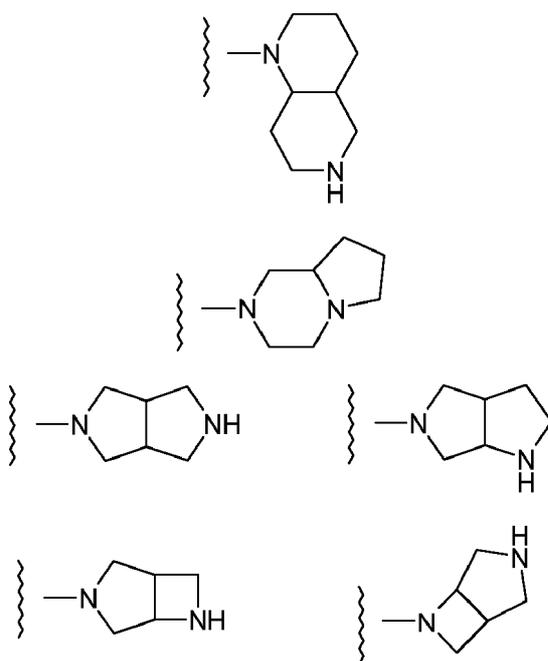
25

30

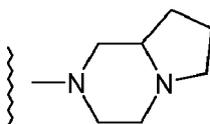


(239) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

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

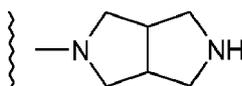


(240) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$:



(241) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (227), en donde, $-NR^{C2}R^{D2}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

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



El grupo $-NR^{C3}R^{D3}$

(242) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde $-NR^{C3}R^{D3}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O;

y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático con puente está:

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

5 (243) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene 7 átomos en el anillo.

10 (244) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene 8 átomos en el anillo.

(245) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene 9 átomos en el anillo.

15 (246) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene 11 átomos en el anillo.

20 (247) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

(248) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N.

25 (249) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

30 (250) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$.

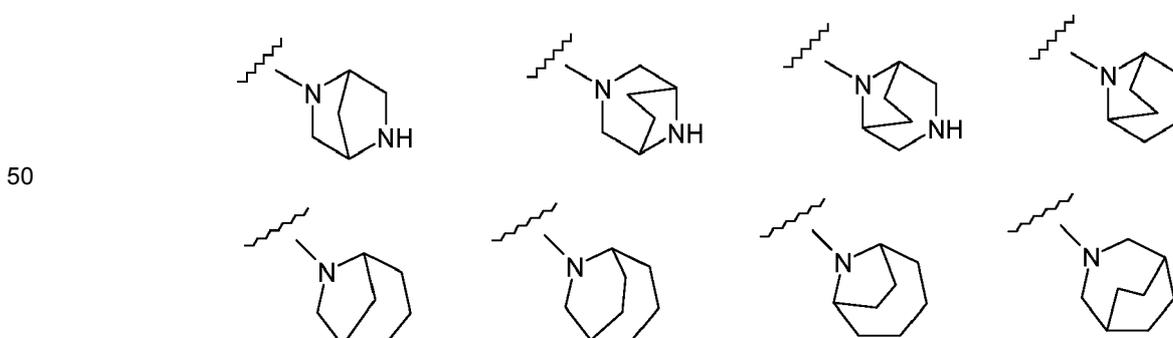
(251) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

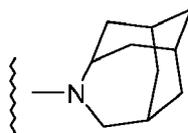
35 (252) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$.

40 (253) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, en $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S.

45 (254) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con grupos $-R^{NN}$.

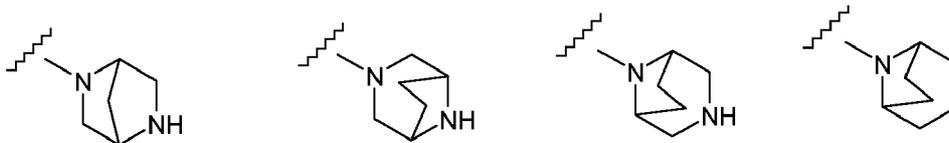




(255) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

5

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

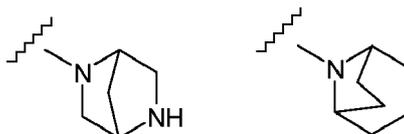


10

(256) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

15

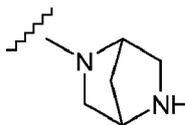
opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con grupos $-R^{NN}$:



20

(257) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

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

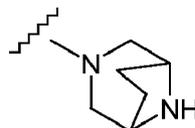


25

(258) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en donde, $-NR^{C^3}R^{D^3}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

30

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



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

(259) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 7 átomos en el anillo.

40

(260) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 8 átomos en el anillo.

(261) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 9 átomos en el anillo.

(262) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 10 átomos en el anillo.

5 (263) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 11 átomos en el anillo.

(264) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene 12 átomos en el anillo.

10 (265) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N.

15 (266) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N.

(267) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O.

20 (268) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$.

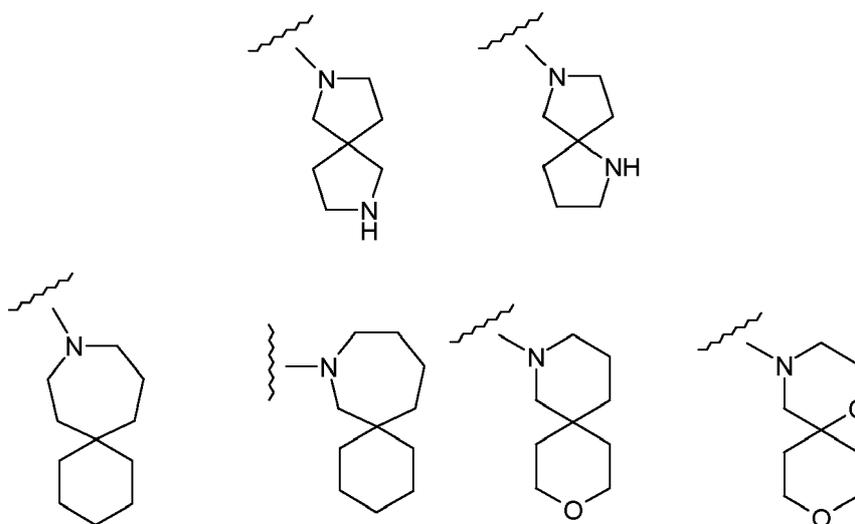
25 (269) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S.

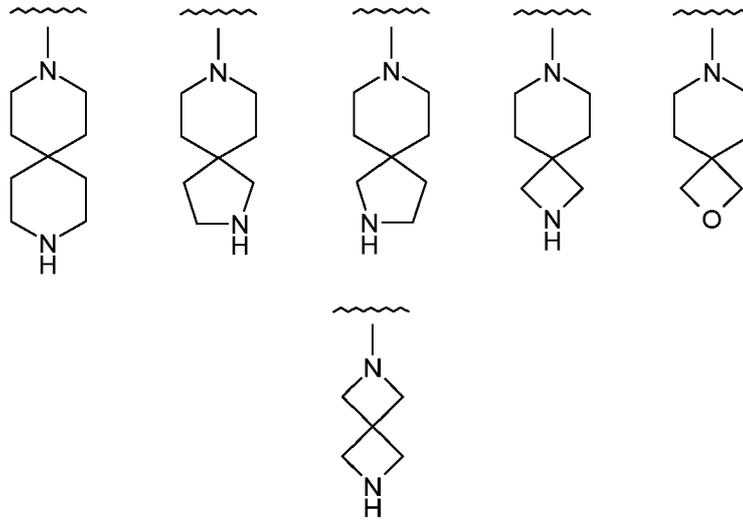
30 (270) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$.

(271) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, en $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S.

35 (272) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, $-NR^{C4}R^{D4}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

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

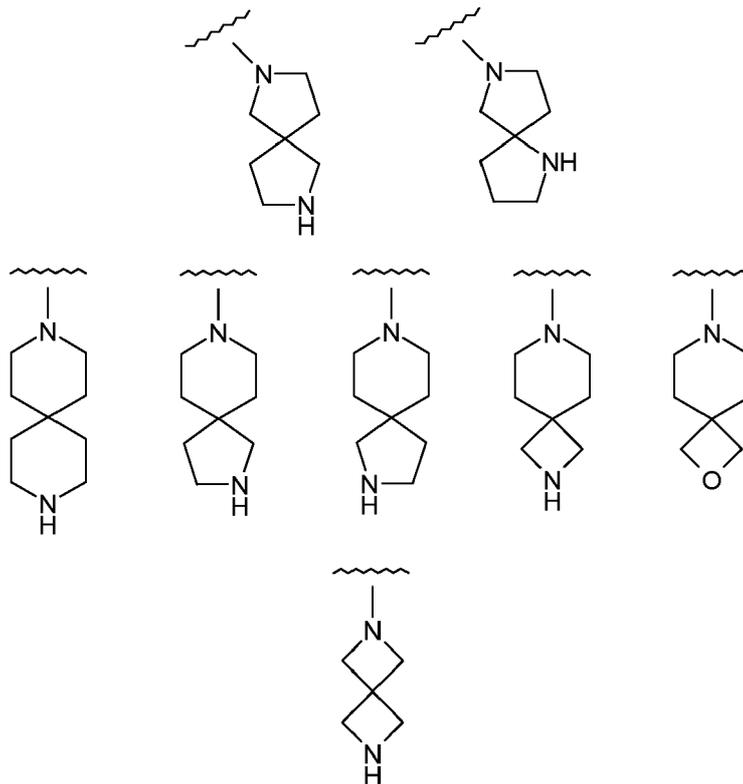




5 (273) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

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

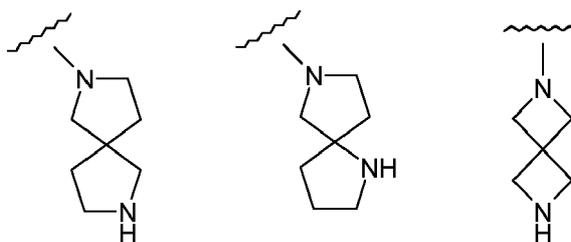
10



15

(274) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

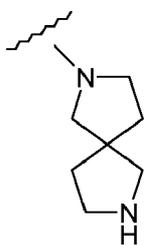
20 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario* con un grupo $-R^{NN}$:



(275) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (258), en donde, $-NR^{C^4}R^{D^4}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

5

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



10

El grupo $-R^{NC}$

(276) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (275), en donde cada $-R^{NC}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

15

$-R^{QQ}$
 $-F, -Cl, -Br, -I,$
 $-OH, -OR^{QQ},$
 $-L^Q-OH, -L^Q-OR^{QQ},$
 $-NH_2, -NHR^{QQ}, -NR^{QQ}_2, -R^{QM}$
 $-L^Q-NH_2, -L^Q-NHR^{QQ}, -L^Q-NR^{QQ}_2, -L^Q-R^{QM}$ o
 $=O.$

20

(277) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (275), en donde cada $-R^{NC}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

25

$-R^{QQ},$
 $-OH, -OR^{QQ}$
 $-NH_2, -NHR^{QQ}, -NR^{QQ}_2, -R^{QM}$ o
 $=O.$

30

(278) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (275), en donde cada $-R^{NC}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{QQ}$.

35 El grupo $-R^{NN}$

(279) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

40

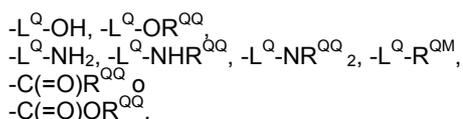
$-R^{QQ},$
 $-L^Q-OH, -L^Q-OR^{QQ}$
 $-L^Q-NH_2, -L^Q-NHR^{QQ}, -L^Q-NR^{QQ}_2, -L^Q-R^{QM},$
 $-C(=O)R^{QQ}$
 $-C(=O)OR^{QQ},$
 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{QQ}, -C(=O)NR^{QQ}_2$ o $-C(=O)R^{QM}.$

45

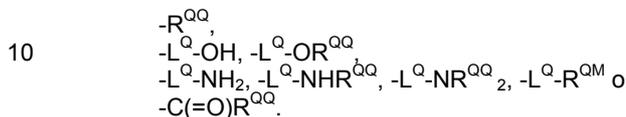
(280) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

50

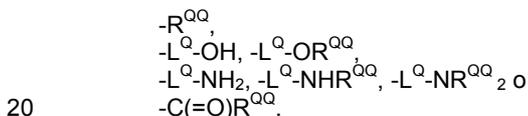
$-R^{QQ},$



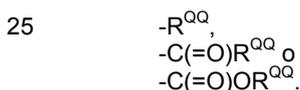
5 (281) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



15 (282) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



25 (283) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



30 (284) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{QQ}$ o $-C(=O)R^{QQ}$.

(285) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{QQ}$.

35 (286) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: $-R^{QQ}$, $-L^Q-OH$ o $-L^Q-OR^{QQ}$.

40 (287) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: $-L^Q-OH$ o $-L^Q-OR^{QQ}$.

(288) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (278), en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: $-L^Q-OH$.

45 El grupo $-L^Q-$

(289) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(Me)CH_2-$, $-CH_2CH(Me)-$, $-C(Me)_2CH_2-$, $-CH_2C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

50 (290) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Et)-$ o $-CH_2CH_2-$.

(291) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ o $-C(Me)_2-$.

55 (292) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

60 (293) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

(294) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

65 (295) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q-$, si se encuentra presente, es $-CH_2-$.

(296) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (288), en donde cada $-L^Q$, si se encuentra presente, es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

El grupo $-\text{R}^{\text{QQ}}$

5 (297) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (296), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{R}^{\text{QQ1}}$ o $-\text{R}^{\text{QQ2}}$.

10 (298) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (296), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ}}$, si se encuentra presente, es $-\text{R}^{\text{QQ1}}$.

(299) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (296), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ}}$, si se encuentra presente, es $-\text{R}^{\text{QQ2}}$.

15 (300) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (296), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ}}$, si se encuentra presente, es $-\text{R}^{\text{QQ3}}$.

El grupo $-\text{R}^{\text{QQ1}}$

20 (301) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{\text{QQQ}}$, en donde $-\text{R}^{\text{QQQ}}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

25 (302) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

30 (303) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{\text{QQQ}}$, en donde $-\text{R}^{\text{QQQ}}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

35 (304) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

(305) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{\text{QQQ}}$, en donde $-\text{R}^{\text{QQQ}}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

40 (306) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

45 (307) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{iBu}$ o $-\text{tBu}$.

(308) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{Me}$ o $-\text{tBu}$.

50 (309) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es $-\text{Me}$.

(310) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es $-\text{tBu}$.

55 (311) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es cicloalquilo C_{3-6} saturado.

60 (312) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(313) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

65 (314) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-\text{R}^{\text{QQ1}}$, si se encuentra presente, es cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

(315) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-R^{QQ1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopentil-metilo o ciclohexil-metilo.

5 (316) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (300), en donde cada $-R^{QQ1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropil-metilo.

El grupo $-R^{QQ2}$

10 (317) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (316), en donde cada $-R^{QQ2}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, fenilo, y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

(318) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (316), en donde cada $-R^{QQ2}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, fenilo.

15 (319) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (316), en donde cada $-R^{QQ2}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, bencilo, y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

20 (320) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (316), en donde cada $-R^{QQ2}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, bencilo.

El grupo $-R^{QQ3}$

25 (321) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_{5-6} ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

(322) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_{5-6} .

30 (323) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_5 ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

35 (324) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (por ejemplo, [1,2,3]triazolilo), [1,2,4]triazolilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,2,5]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo, [1,2,5]tiadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo); y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

40 (325) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,2,5]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo); y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

45 (326) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo o [1,3,4]oxadiazol-2-ilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

(327) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

50 (328) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_6 ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

55 (329) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_6 .

(330) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (320), en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

60 El grupo $-R^{QQQ}$

(331) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

65 (332) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(333) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -iPr.

5 (334) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(335) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -iPr.

10 (336) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me.

15 (337) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es cicloalquilo C_{3-6} saturado.

(338) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 (339) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo o ciclobutilo.

(340) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (330), en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo.

25 El grupo $-R^{QN}$

(341) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (340), en donde cada $-R^{QN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

30 (342) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (340), en donde cada $-R^{QN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

35 (343) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (340), en donde cada $-R^{QN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me.

El grupo $-R^{QM}$

40 (344) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (343), en donde cada $-R^{QM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

45 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$, $-S(=O)_2R^{QMM}$, -F, $-NH_2$, $-NHR^{QMM}$, $-NR^{QMM}_2$, -OH y $-OR^{QMM}$; y opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$, $-C(=O)OR^{QMM}$ y $-S(=O)_2R^{QMM}$; en donde cada $-R^{QMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo.

El grupo $-R^{QMM}$

50 (345) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fenilo o bencilo.

55 (346) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

(347) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

60 (348) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

65 (349) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

(350) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

5 (351) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(352) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es -Me.

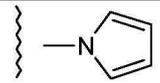
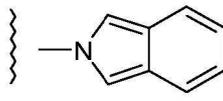
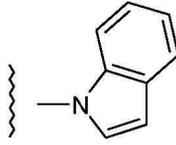
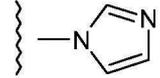
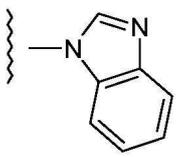
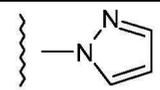
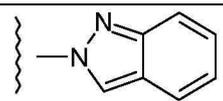
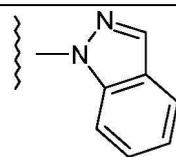
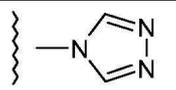
10 (353) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, cicloalquilo C_{3-6} saturado.

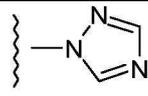
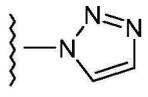
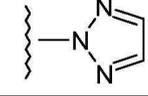
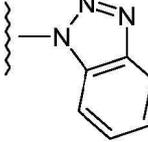
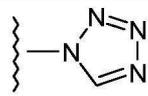
15 (354) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(355) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (344), en donde cada $-R^{QMM}$, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

20 El grupo $-NR^{C5}R^{D5}$

25 (356) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: 1*H*-pirrol-1-ilo; 2*H*-isoindol-2-ilo; 1*H*-indol-1-ilo; 1*H*-pirazol-1-ilo; 1*H*-benzoimidazol-1-ilo; 1*H*-imidazol-1-ilo; 2*H*-indazol-2-ilo; 1*H*-indazol-1-ilo; 4*H*-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1*H*-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2*H*-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1*H*-[1,2,4]triazol-1-ilo; 1*H*-benzotriazol-1-ilo; o 1*H*-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

1		1 <i>H</i> -pirrol-1-ilo
2		2 <i>H</i> -isoindol-2-ilo
3		1 <i>H</i> -indol-1-ilo
4		1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
5		1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-ilo
6		1 <i>H</i> -pirazol-1-ilo
7		2 <i>H</i> -indazol-2-ilo
8		1 <i>H</i> -indazol-1-ilo
9		4 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-4-ilo

10		1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-1-ilo
11		1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-1-ilo
12		2 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-2-ilo
13		1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ilo
14		1 <i>H</i> -tetrazol-1-ilo

(357) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: 1*H*-pirrol-1-ilo; 1*H*-pirazol-1-ilo; 1*H*-imidazol-1-ilo; 4*H*-[1,2,4]triazol-4-ilo; 1*H*-[1,2,3]triazol-1-ilo; 2*H*-[1,2,3]triazol-2-ilo; 1*H*-[1,2,4]triazol-1-ilo; o 1*H*-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(358) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: 1*H*-pirrol-1-ilo; 1*H*-pirazol-1-ilo; o 1*H*-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(359) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-pirrol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(360) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-pirazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(361) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(362) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-[1,2,4]triazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

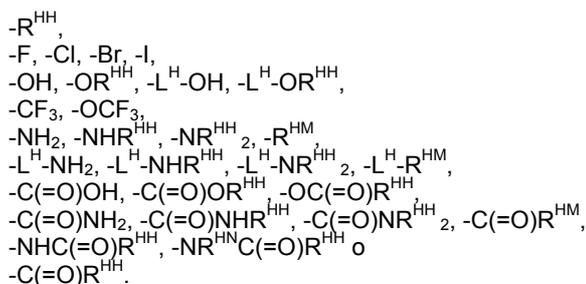
(363) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 2*H*-[1,2,3]triazol-2-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

(364) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-benzimidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

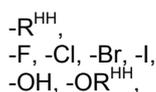
(365) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (355), en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es 1*H*-indol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$.

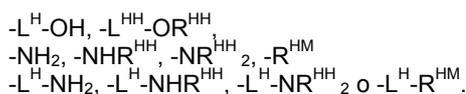
El grupo $-R^H$

(366) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

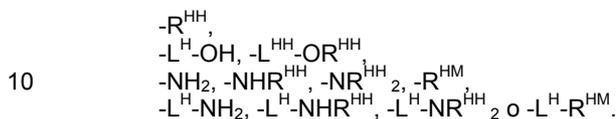


(367) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

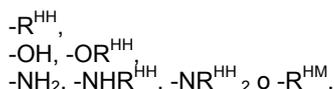




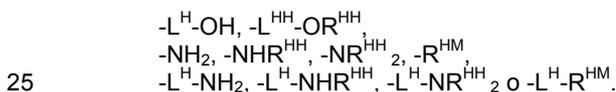
5 (368) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



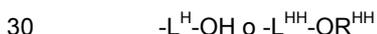
15 (369) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



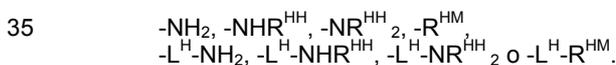
20 (370) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



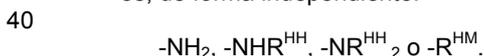
(371) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



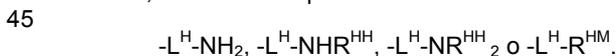
(372) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(373) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(374) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:



(375) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (365), en donde cada $-R^H$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-R^{HH}$.

50 El grupo $-L^H-$

(376) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(Me)CH_2-$, $-CH_2CH(Me)-$, $-C(Me)_2CH_2-$, $-CH_2C(Me)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

55 (377) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Et)-$ o $-CH_2CH_2-$.

60 (378) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ o $-C(Me)_2-$.

(379) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H-$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

65

(380) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 (381) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

(382) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H$ -, si se encuentra presente, es $-\text{CH}_2-$.

10 (383) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (375), en donde cada $-L^H$ -, si se encuentra presente, es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

El grupo $-R^{HH}$

15 (384) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo.

20 (385) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fenilo o bencilo.

25 (386) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

30 (387) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{HHH}$, en donde $-R^{HHH}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

(388) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

35 (389) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{HHH}$, en donde $-R^{QQ}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

40 (390) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

45 (391) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{HHH}$, en donde $-R^{HHH}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

(392) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

50 (393) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{iBu}$ o $-\text{tBu}$.

(394) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-\text{Me}$ o $-\text{tBu}$.

55 (395) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es $-\text{Me}$.

60 (396) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es $-\text{tBu}$.

(397) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es cicloalquilo C_{3-6} saturado.

65 (398) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$ -, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(399) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (383), en donde cada $-R^{HH}$, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

El grupo $-R^{HHH}$

5 (400) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (399), en donde cada $-R^{HHH}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

10 (401) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (399), en donde cada $-R^{HHH}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(402) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (399), en donde cada $-R^{HHH}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me.

15 El grupo $-R^{HN}$

(403) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (402), en donde cada $-R^{HN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

20 (404) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (402), en donde cada $-R^{HN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(405) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (402), en donde cada $-R^{HN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me.

25 El grupo $-R^{HM}$

(406) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (405), en donde cada $-R^{HM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está:

30 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-R^{HMM}$, $-C(=O)R^{HMM}$, $-S(=O)_2R^{HMM}$, -F, $-NH_2$, $-NHR^{HMM}$, $-NR^{HMM}_2$, -OH y $-OR^{HMM}$; y
 35 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado de entre: $-R^{HMM}$, $-C(=O)R^{HMM}$, $-C(=O)OR^{HMM}$ y $-S(=O)_2R^{HMM}$;
 en donde cada $-R^{HMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo.

El grupo $-R^{HMM}$

40 (407) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, fenilo o bencilo.

45 (408) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

(409) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado.

50 (410) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado.

55 (411) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

(412) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

60 (413) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(414) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es -Me.

65

(415) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, cicloalquilo C_{3-6} saturado.

5 (416) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(417) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (406), en donde cada $-R^{HMM}$, si se encuentra presente, es ciclopropilo.

10 El grupo $-R^5$

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

15 (419) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (417), en donde $-R^5$ es $-R^{5B}$.

(420) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (417), en donde $-R^5$ es $-R^{5C}$.

(421) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (417), en donde $-R^5$ es $-R^{5D}$.

20 El $-R^{5B}$

(422) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en donde $-R^{5B}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NH_2$.

25 (423) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en donde $-R^{5B}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-CH_2NHR^{5B1}$ o $-CH_2NR^{5B1}R^{5B2}$.

(424) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en donde $-R^{5B}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NHR^{5B1}$.

30 (425) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (421), en donde $-R^{5B}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NR^{5B1}R^{5B2}$.

35 El grupo $-R^{5C}$

(426) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en donde $-R^{5C}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NHC(=O)R^{5C1}$.

40 (427) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (425), en donde $-R^{5C}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NR^{5C2}C(=O)R^{5C1}$.

El grupo $-R^{5D}$

45 (428) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (427), en donde $-R^{5D}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NHS(=O)_2R^{5D1}$.

(429) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (427), en donde $-R^{5D}$, si se encuentra presente, es $-CH_2NR^{5D2}S(=O)_2R^{5D1}$.

50 El grupo $-R^{5B1}$

(430) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en donde cada $-R^{5B1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

55 (431) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en donde cada $-R^{5B1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

(432) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en donde cada $-R^{5B1}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$ o $-Et$.

60 (433) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (429), en donde cada $-R^{5B1}$, si se encuentra presente, es $-Me$.

El grupo -R^{5B2}

(434) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (433), en donde cada -R^{5B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(435) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (433), en donde cada -R^{5B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(436) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (433), en donde cada -R^{5B2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(437) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (433), en donde cada -R^{5B2}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{5C1}

(438) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (437), en donde cada -R^{5C1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(439) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (437), en donde cada -R^{5C1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(440) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (437), en donde cada -R^{5C1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(441) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (437), en donde cada -R^{5C1}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{5C2}

(442) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en donde cada -R^{5C2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(443) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en donde cada -R^{5C2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(444) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en donde cada -R^{5C2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(445) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (441), en donde cada -R^{5C2}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{5D1}

(446) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (445), en donde cada -R^{5D1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(447) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (445), en donde cada -R^{5D1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(448) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (445), en donde cada -R^{5D1}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(449) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (445), en donde cada -R^{5D1}, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo -R^{5D2}

(450) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en donde cada -R^{5D2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(451) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en donde cada -R^{5D2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(452) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en donde cada -R^{5D2}, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -Me o -Et.

(453) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (449), en donde cada $-R^{5D2}$, si se encuentra presente, es -Me.

El grupo $-R^6$

5

(454) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (453), en donde $-R^6$ es -H.

(455) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (453), en donde $-R^6$ es -F.

10 El grupo $-R^7$

(456) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (455), en donde $-R^7$ es -H.

(457) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (455), en donde $-R^7$ es -F.

15

El grupo $-R^8$

(458) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (457), en donde $-R^8$ es -H.

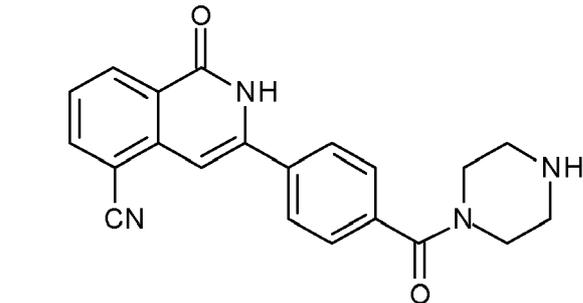
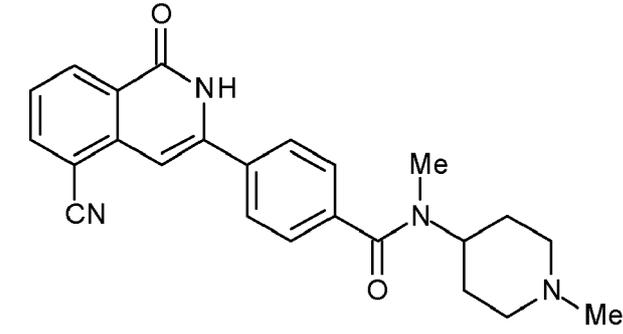
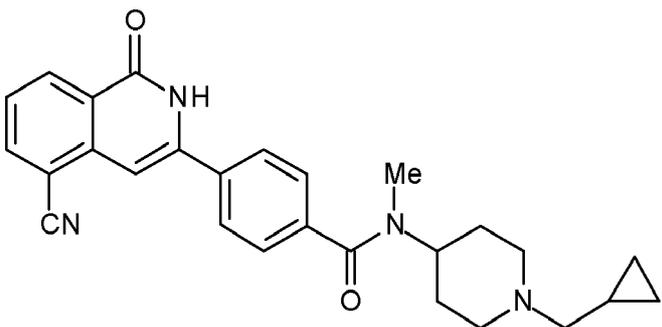
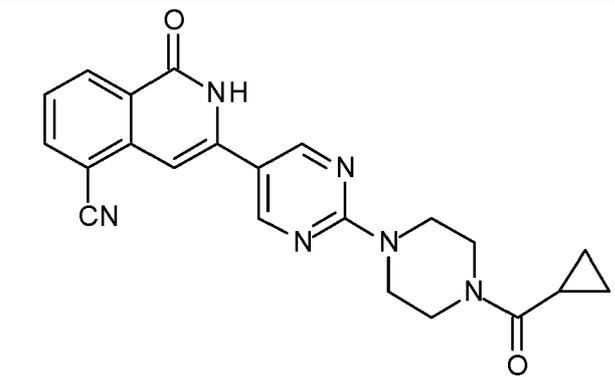
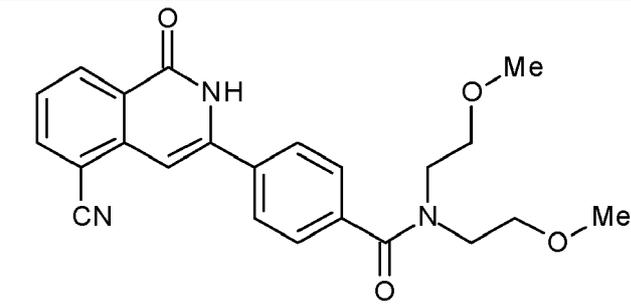
20

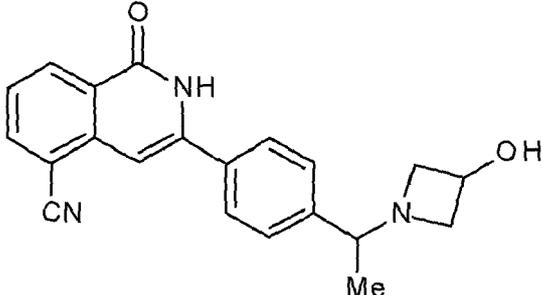
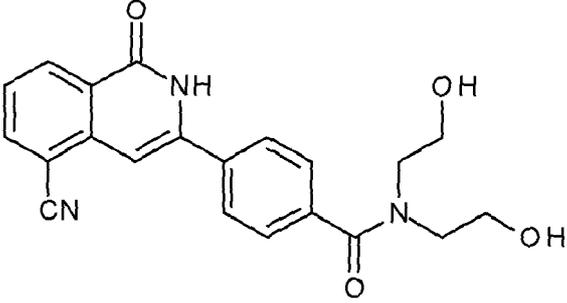
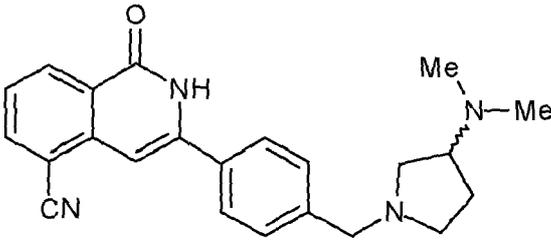
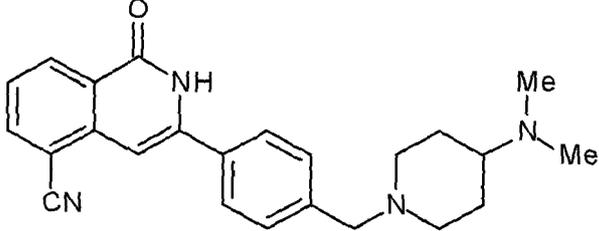
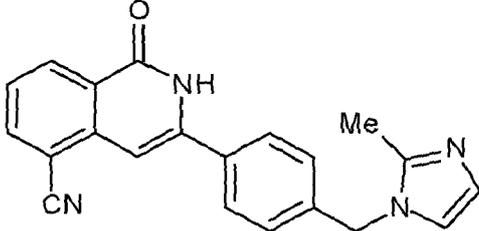
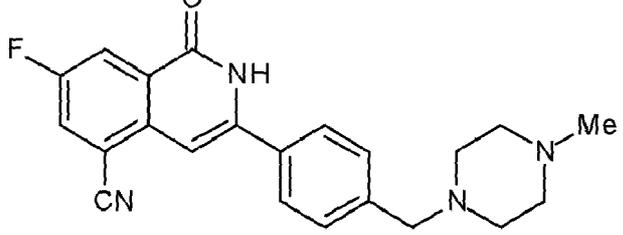
(459) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (457), en donde $-R^8$ es -F.

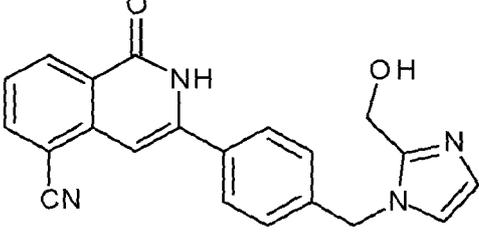
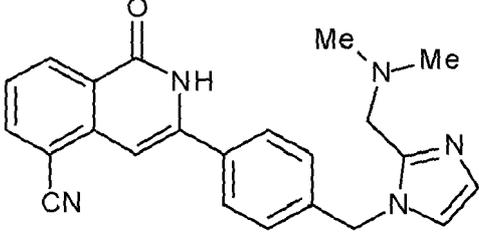
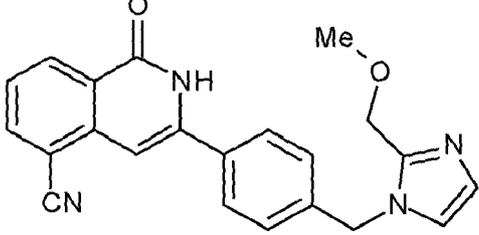
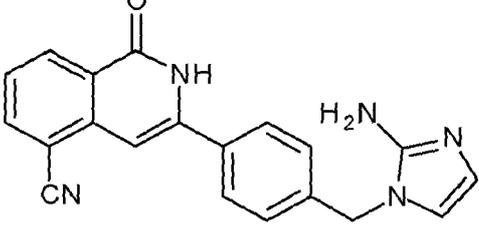
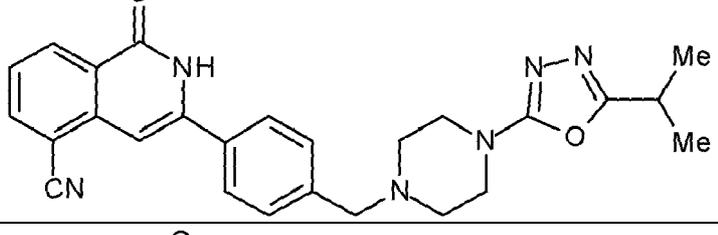
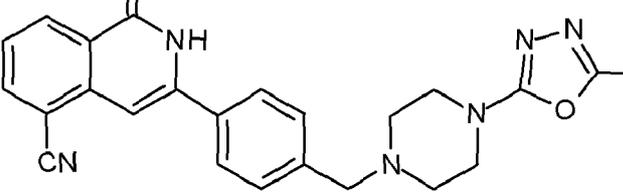
Compuestos específicos

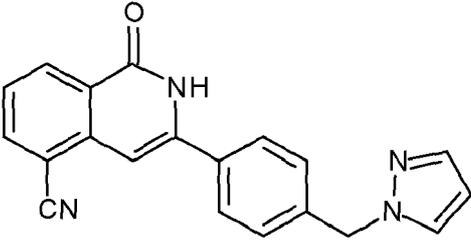
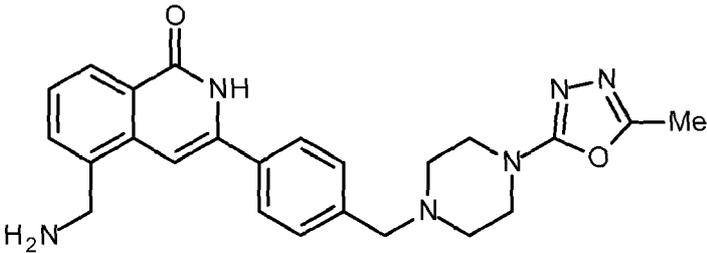
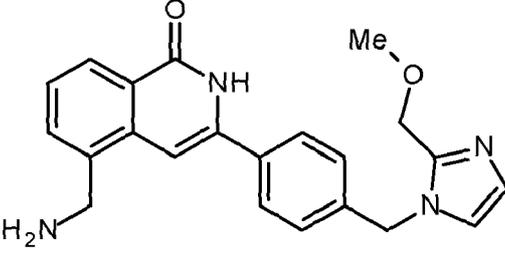
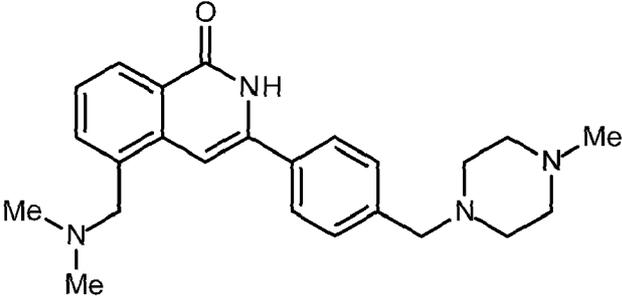
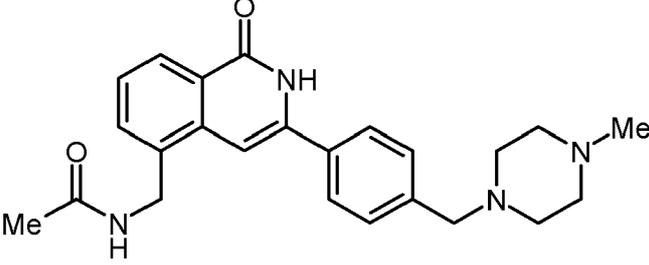
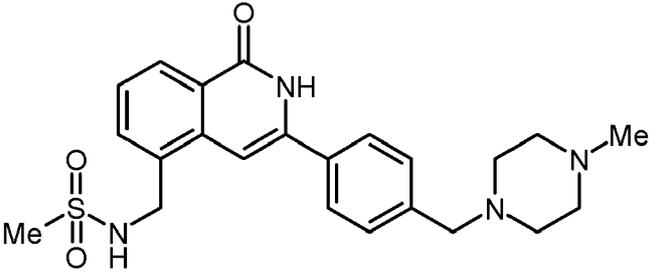
25 (460) Un compuesto de acuerdo con (1), seleccionado de entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, hidratos y solvatos del mismo:

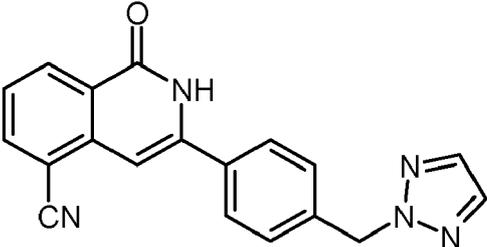
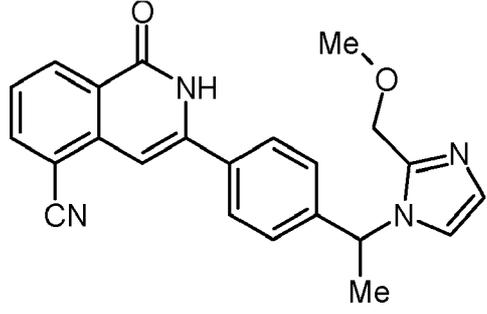
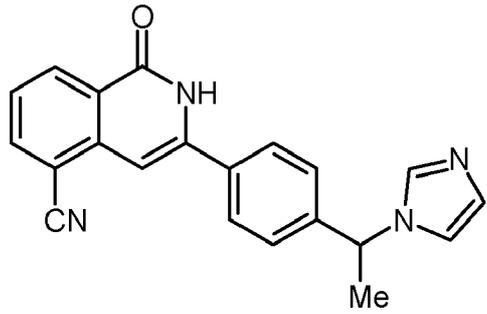
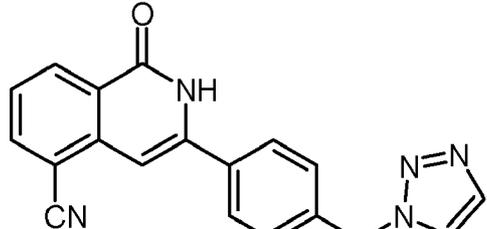
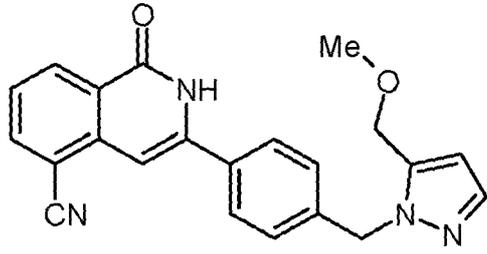
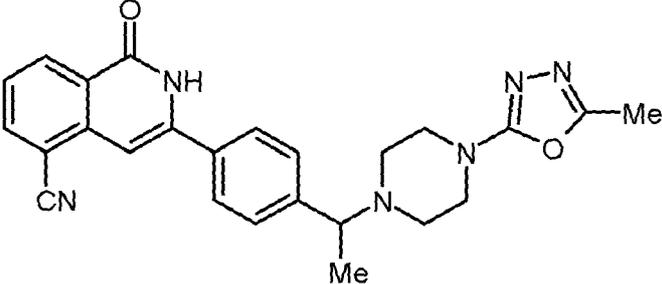
Código	Estructura
IQ-001	
IQ-002	
IQ-003	

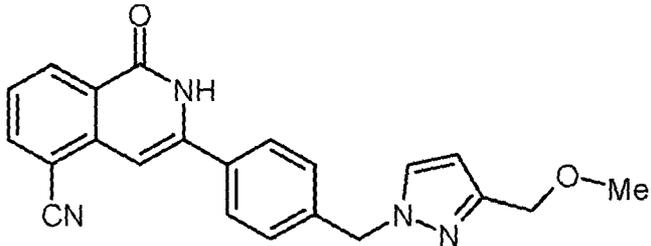
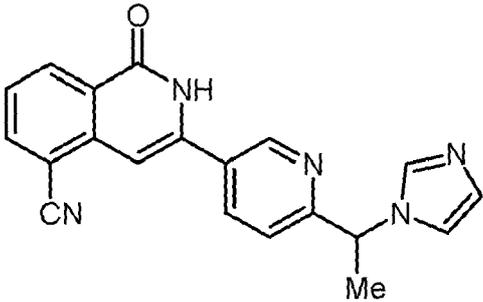
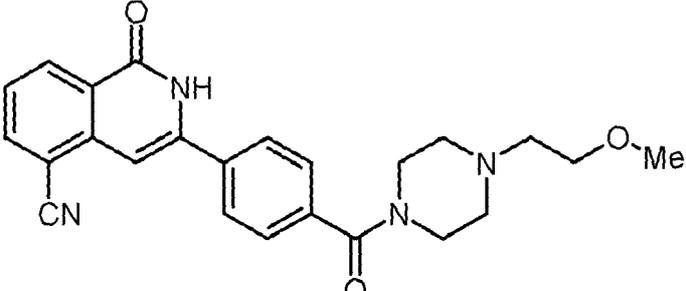
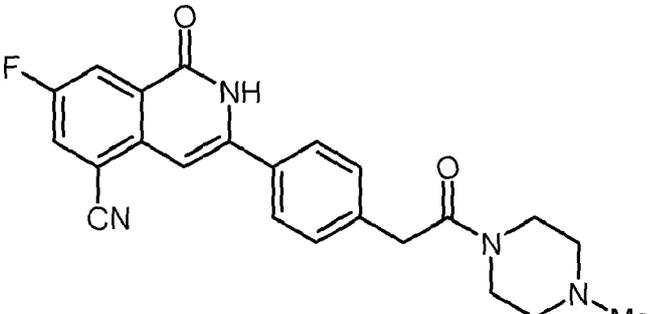
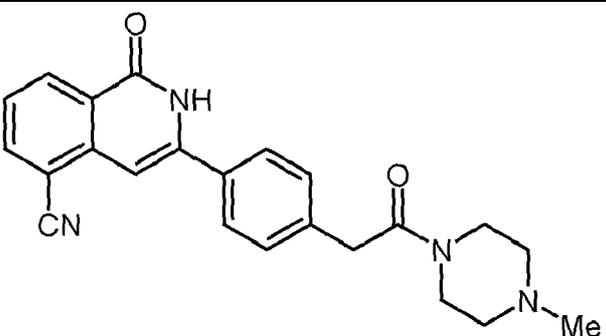
IQ-004	 <chem>Nc1ccc(cc1C(=O)N2CCCCC2)C=C3C=CC(=O)N3C#N</chem>
IQ-005	 <chem>CN1CCN(C)CC1C(=O)N2CCCCC2C=C3C=CC(=O)N3C#N</chem>
IQ-006	 <chem>C1CCN(C1)CC2CCCCC2C(=O)N3CCCCC3C=C4C=CC(=O)N4C#N</chem>
IQ-007	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)C2CC3=CN=CN=C3N2C=C4C=CC(=O)N4C#N</chem>
IQ-008	 <chem>COCOCN(COC)C(=O)N5CCCCC5C=C6C=CC(=O)N6C#N</chem>

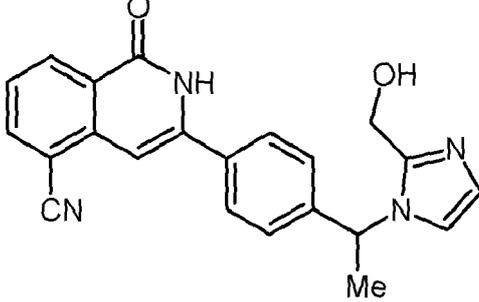
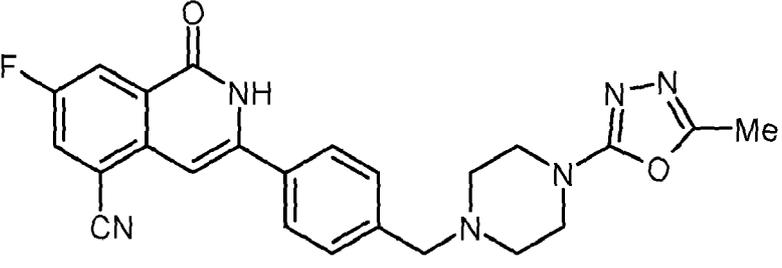
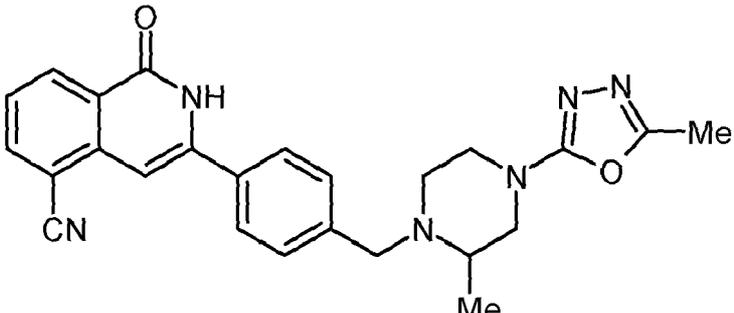
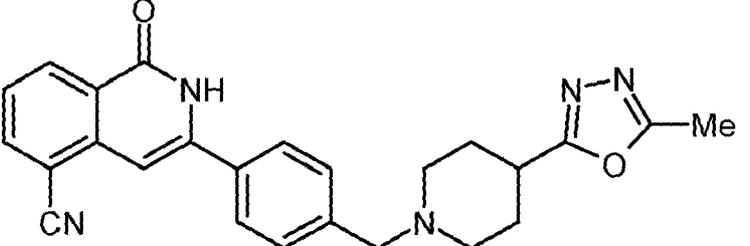
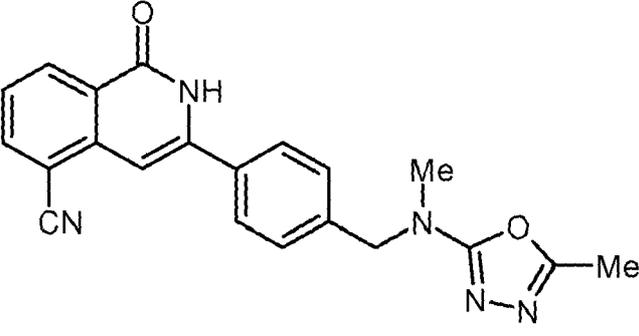
IQ-009	 <chem>CN1CC(O)CC1C2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)C3=NC=C4C=CC=C4C#N)C</chem>
IQ-010	 <chem>OCCN(CCO)C(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(NC(=O)C2=NC=C3C=CC=C3C#N)C</chem>
IQ-011	 <chem>CN1CC(C)CC1CC2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)C3=NC=C4C=CC=C4C#N)C</chem>
IQ-012	 <chem>CN1CC(C)CC1CC2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)C3=NC=C4C=CC=C4C#N)C</chem>
IQ-013	 <chem>CN1C=CN1CC2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)C3=NC=C4C=CC=C4C#N)C</chem>
IQ-014	 <chem>CN1CCN(C)CC1CC2=CC=C(C=C2)C3=C(NC(=O)C3=NC=C4C=C(C=C4)C#N)C5=CC=CC=C5F</chem>

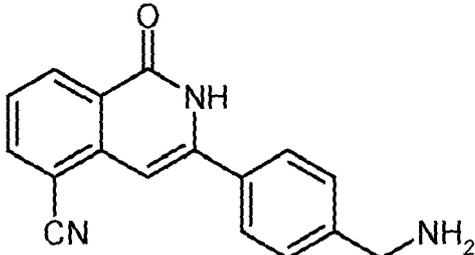
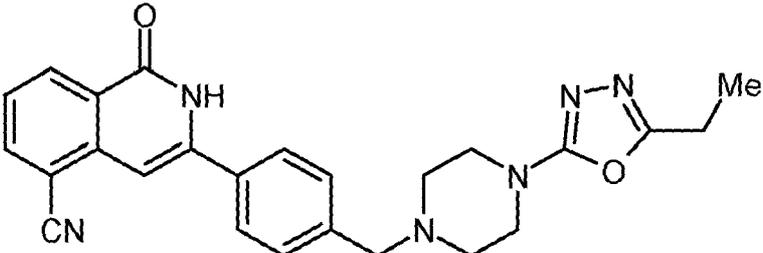
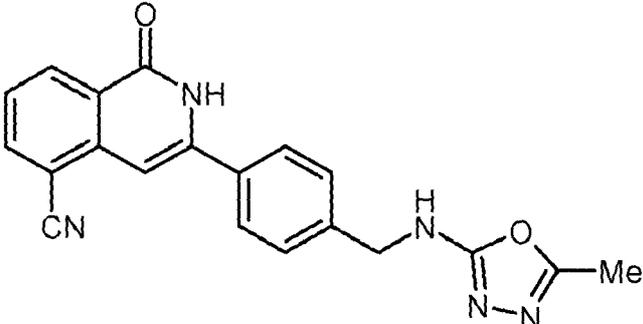
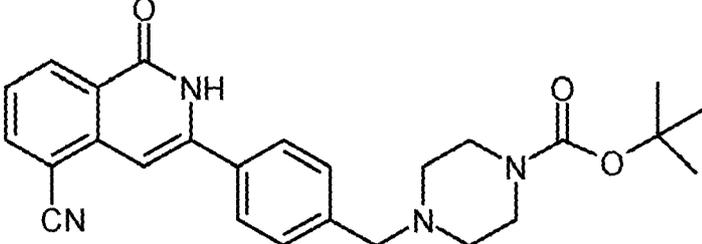
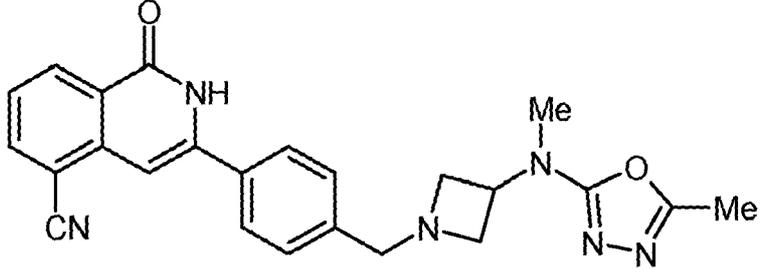
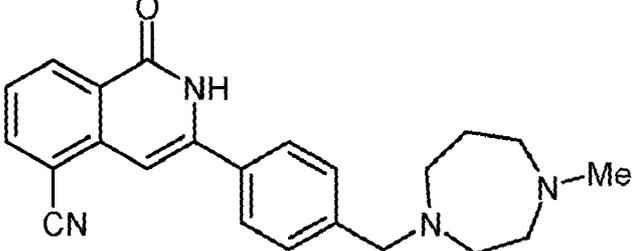
IQ-015	 <chem>Nc1c(C#N)c2ccc(C#N)cc2c1C(=O)Nc3ccc(CCN4C=CN=C4)cc3</chem>
IQ-016	 <chem>CN(C)CCN1C=CN=C1c2ccc(CCN3C(=O)Nc4ccc(C#N)cc43)cc2</chem>
IQ-017	 <chem>COCN1C=CN=C1c2ccc(CCN3C(=O)Nc4ccc(C#N)cc43)cc2</chem>
IQ-018	 <chem>Nc1c(C#N)c2ccc(C#N)cc2c1C(=O)Nc3ccc(CCN4C=CN=C4)cc3</chem>
IQ-019	 <chem>CC1(C)C2=NN=C2OC3=NN=C3N4CCN(CC4)Cc5ccc(CCN6C(=O)Nc7ccc(C#N)cc76)cc5</chem>
IQ-020	 <chem>CC1=NN=C1OC2=NN=C2N3CCN(CC3)Cc4ccc(CCN5C(=O)Nc6ccc(C#N)cc65)cc4</chem>

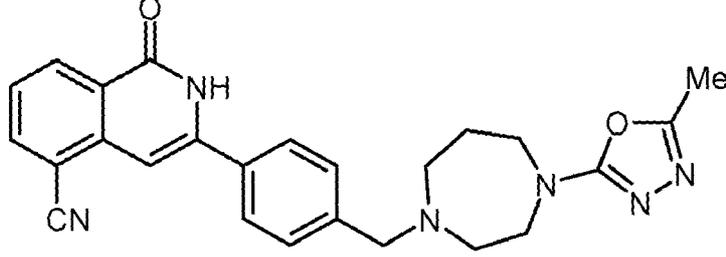
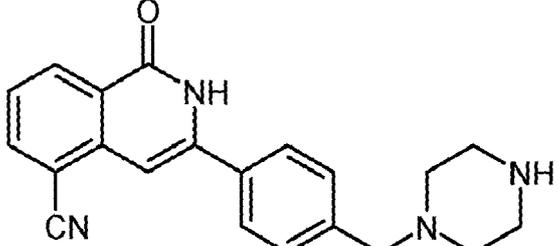
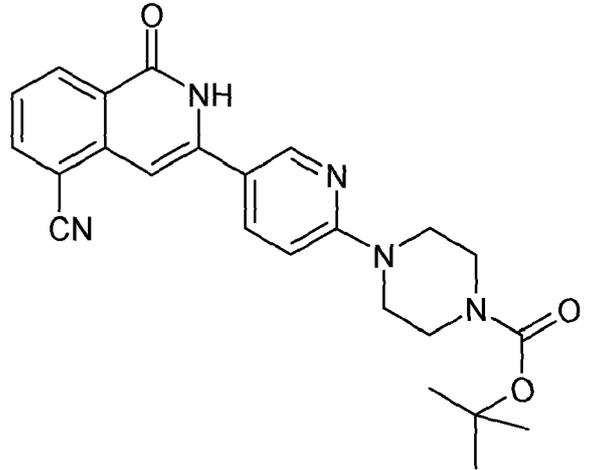
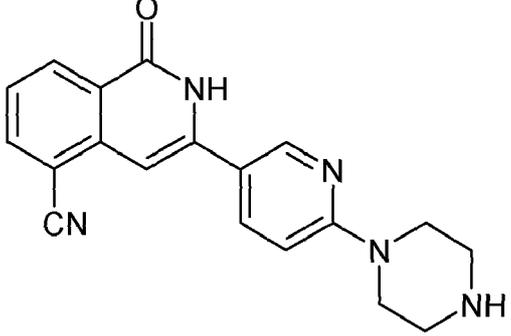
IQ-021	 <chem>Nc1c2ccc(C#N)cc2c1C=C3C=CC=C3C4=CC=C(C4)CN5C=CN=C5</chem>
IQ-022	 <chem>Cc1nnc(o1)N2CCN(CC2)CC3=CC=C(C=C3)C=C4C(=O)Nc5ccc(CN)cc54</chem>
IQ-023	 <chem>COC1=CN=CN=C1CC2=CC=C(C=C2)C=C3C(=O)Nc4ccc(CN)cc43</chem>
IQ-024	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C=C2C(=O)Nc3ccc(CCN4CCN(C)CC4)cc32</chem>
IQ-025	 <chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)C=C2C(=O)Nc3ccc(CCN4CCN(C)CC4)cc32</chem>
IQ-026	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C=C2C(=O)Nc3ccc(CNS(=O)(=O)C)cc32</chem>

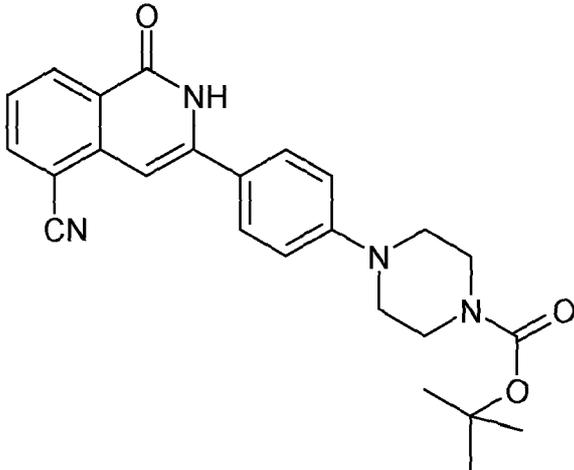
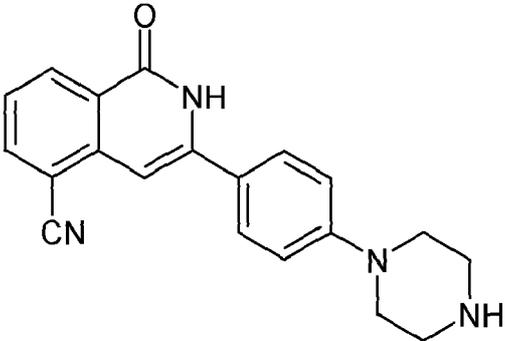
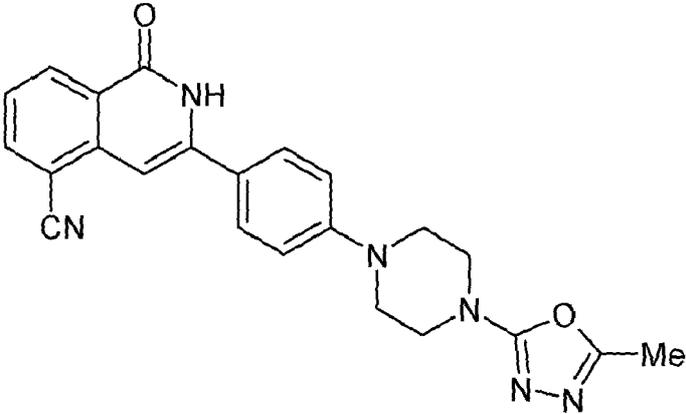
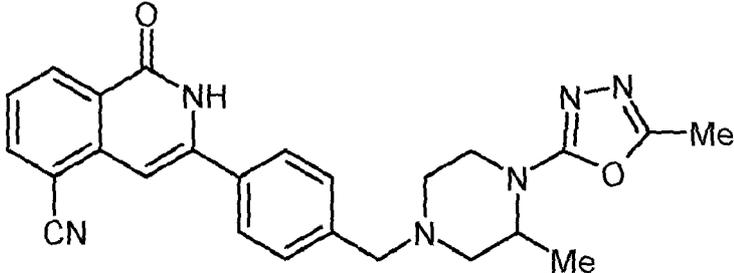
IQ-027	 <chem>Nc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CC4=CN=CN4</chem>
IQ-028	 <chem>Cc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CC4=CN(C)C(OC)N4</chem>
IQ-029	 <chem>Cc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CN4=CN=CN4</chem>
IQ-030	 <chem>Nc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CC4=NN=CN4</chem>
IQ-031	 <chem>Nc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CC4=CN(COC)N4</chem>
IQ-032	 <chem>Cc1c(C#N)c2ccccc2c1=CNc3ccc(cc3)CN4CCN(C4)C5=NN(=O)C5</chem>

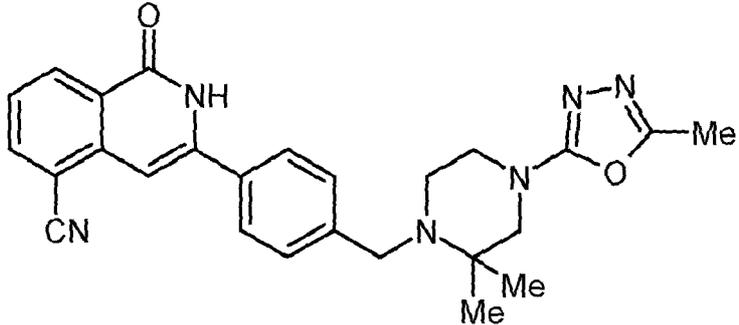
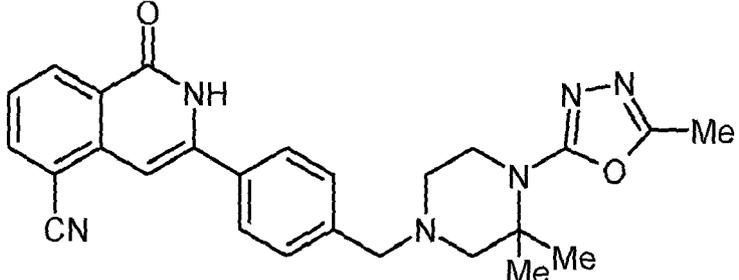
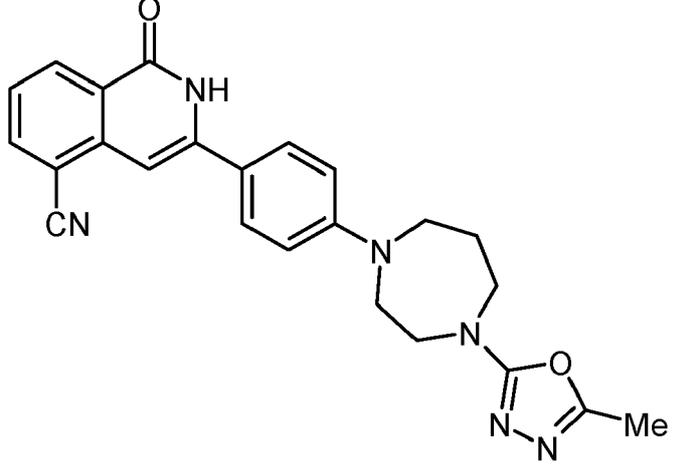
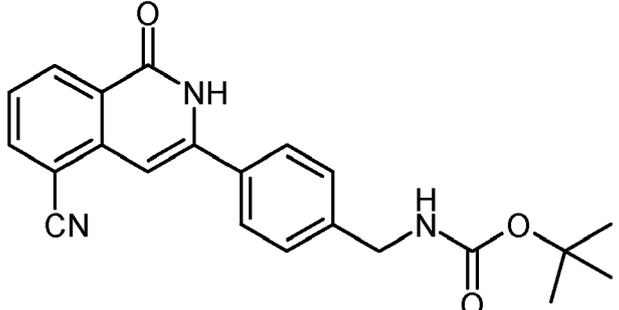
IQ-033	 <chem>COCN1C=CN=C1Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>
IQ-034	 <chem>Cc1c[nH]c2cc1c2c3ccc(cc3)c4c[nH]c(=O)c5ccc(C#N)cc45</chem>
IQ-035	 <chem>COCNCC1CCN(C(=O)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34)CC1</chem>
IQ-036	 <chem>CN1CCN(C(=O)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4cc(F)c(C#N)cc43)CC1</chem>
IQ-037	 <chem>CN1CCN(C(=O)Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34)CC1</chem>

IQ-038	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)C(C)N3C=CN3C#N</chem>
IQ-039	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CN3CCN(C3)C4=NC(=O)N=C4C#N</chem>
IQ-040	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CN3CCN(C)C3C4=NC(=O)N=C4C#N</chem>
IQ-041	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CN3CCN(C3)C4=NC(=O)N=C4C#N</chem>
IQ-042	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CN(C)C3CCN(C3)C4=NC(=O)N=C4C#N</chem>

IQ-043	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C#N</chem>
IQ-044	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(CC2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC(=C4)C(=O)N5C=CC(=C5)C#N</chem>
IQ-045	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C#N</chem>
IQ-046	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC(=C3)C(=O)N4C=CC(=C4)C#N</chem>
IQ-047	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC(=C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C#N</chem>
IQ-048	 <chem>CN1CCN(C1)CC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC(=C3)C(=O)N4C=CC(=C4)C#N</chem>

IQ-049	 <chem>Cc1nnoc1N2CCN(CC2)Cc3ccc(cc3)c4c[nH]c(=O)c5ccc(C#N)cc45</chem>
IQ-050	 <chem>C1CCNCC1Cc2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>
IQ-051	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>
IQ-052	 <chem>C1CCNCC1c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>

IQ-053	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>
IQ-054	 <chem>C1CN(CCN1)c2ccc(cc2)c3c[nH]c(=O)c4ccc(C#N)cc34</chem>
IQ-055	 <chem>Cc1nnoc1N2CCN(CC2)c3ccc(cc3)c4c[nH]c(=O)c5ccc(C#N)cc45</chem>
IQ-056	 <chem>Cc1nnoc1N2CCN(CC2Cc3ccc(cc3)c4c[nH]c(=O)c5ccc(C#N)cc45)C</chem>

<p>IQ-057</p>	
<p>IQ-058</p>	
<p>IQ-059</p>	
<p>IQ-060</p>	

Combinaciones

5 Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de formas de realización separadas, se pueden proporcionar también en combinación en una forma de realización individual. A la inversa, diversas características de la invención, que se describen, para mayor brevedad, en el contexto de una forma de realización individual, se pueden proporcionar de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las formas de realización se refieren a los grupos químicos representados por variables (por ejemplo, W, X, Y, Z, -R^W, -R^X, -R^Y, -R^Z, -L^{3P}, -L^{3PL}, -L^{3PR1}, -L^{3PR2}, -L^{3PR3}, -L^{3PR4}, -R^{3N}, -R^A, -R^{A1}, -R^{A2}, -R^{A3}, -R^{A4}, -R^{A5}, -L^A, -R^{S1}, -R^{S2C}, -R^{S3C}, -R^{SN}, -L^T, -R^{TT}, -R^{TTT}, -R^{TN}, -RTM, -R^{TMM}, -R^B, -R^{B1}, -R^{B2}, -L^B, -R^{BB}, -NR^C, -NR^D, -NR^{C1}, -NR^{D1}, -NR^{C2}, -NR^{D2}, -NR^{C3}, -NR^{D3}, -NR^{C4}, -NR^{D4}, -NR^{C5}, -NR^{D5}, -R^{NC}, -R^{NN}, -L^Q, -R^{QQ}, -R^{QQ1}, -R^{QQ2}, -R^{QQ3}, -R^{QQQ}, -R^{QN}, -R^{QM}, -R^{QMM}, -R^H, -L^H, -R^{HH}, -R^{HN}, -R^{HM}, -R^{HHH}, -R^{HMM}, -R⁵, -R^{5A}, -R^{5B}, -R^{5C}, -R^{5D}, -R^{5B1}, -R^{5B2}, -R^{5C1},

10

-R^{5C2}, -R^{5D1}, -R^{5D2}, -R⁴, -R⁶, -R⁷, -R⁸, etc.) son abarcadas específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento exactamente como si cada combinación se desvelara de forma individual y explícita, en la medida en la que tales combinaciones abarquen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y someter a ensayo para determinar su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las formas de realización que describen dichas variables también son específicamente abarcadas por la presente invención y se desvelan en el presente documento exactamente como si cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos se desvelara de forma individual y explícita en el presente documento.

10 Formas sustancialmente purificadas

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de IQ, tal como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

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

En una forma de realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza de al menos un 50 % en peso, por ejemplo, al menos un 60 % en peso, por ejemplo, al menos un 70 % en peso, por ejemplo, al menos un 80 % en peso, por ejemplo, al menos un 90 % en peso, por ejemplo, al menos un 95 % en peso, por ejemplo, al menos un 97 % en peso, por ejemplo, al menos un 98 % en peso, por ejemplo, al menos un 99 % en peso.

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

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

40 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, que no sean estereoisómeros o enantiómeros. En una forma de realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una forma de realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y el otro enantiómero.

45 En una forma de realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza óptica de al menos un 60 % (es decir, un 60 % del compuesto, sobre una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y un 40 % es el estereoisómero o estereoisómeros o el enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos un 70 %, por ejemplo, al menos un 80 %, por ejemplo, al menos un 90 %, por ejemplo, al menos un 95 %, por ejemplo, al menos un 97 %, por ejemplo, al menos un 98 %, por ejemplo, al menos un 99 %.

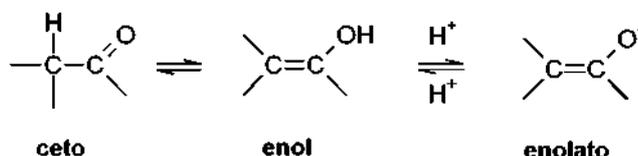
50 Isómeros

Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisómeras, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitarse a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas syn y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, torsión, envolvente y media silla; y combinaciones de los mismos, que se denominan de forma colectiva, en lo sucesivo en el presente documento, como isómeros" (o "formas isoméricas").

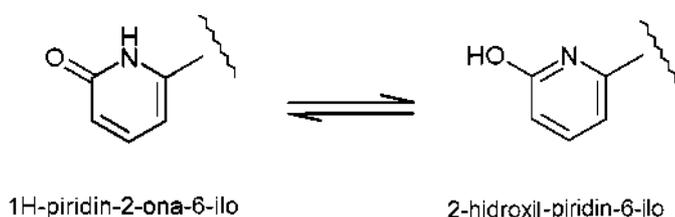
60 Obsérvese que, excepto según se analiza en lo sucesivo para las formas tautoméricas, que se excluyen específicamente del término "isómeros", tal como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no se ha de interpretar como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. De manera similar, una referencia al ortoclorofenilo no se ha de interpretar como una referencia a su isómero estructural, el meta-clorofenilo. No obstante, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que entren dentro

de esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye n-propilo e isopropilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

- 5 La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, tal como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (que se ilustra a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiato y nitro/*aci*-nitro.



- 10 Por ejemplo, 1*H*-piridin-2-ona-5-ilo y 2-hidroxil-piridin-5-ilo (que se muestran a continuación) son tautómeros entre sí. Una referencia en el presente documento a uno pretende incluir a ambos.



- 15 Nótese que, en el término "isómero", se incluyen específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D) y ³H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.
- 20 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye la totalidad de tales formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isómeras o bien son conocidos en la técnica o bien se obtienen fácilmente mediante la adaptación de los métodos que se enseñan en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.
- 25

Sales

- 30 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge et al. 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pág. 1 - 19.

- 35 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos, tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes, tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los que se obtienen a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina.
- 40 Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

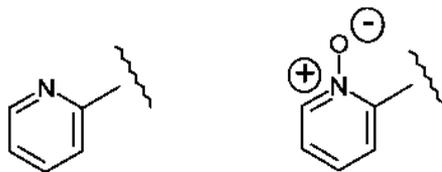
- 45 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los que se obtienen a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

- 50 Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los que se obtienen a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, gluheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los que se obtienen a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.
- 55

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de sal del mismo.

N-óxidos

5 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un N-óxido correspondiente del compuesto. Por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo piridilo se puede preparar, purificar y/o manipular como el N-óxido correspondiente.



10 pirid-2-ilo

N-óxido de pirid-2-ilo

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de N-óxido del mismo.

15 Hidratos y solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, se puede hacer referencia de forma conveniente al solvato como hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de solvato y de hidrato del mismo.

25 Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en unas condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para hacer no reactivo, de forma reversible, un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, en unas condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (que también se conoce como un grupo enmascarado o enmascarante o un grupo bloqueado o bloqueante). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, se pueden realizar reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; El grupo protector se puede retirar, por lo general en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene y P. Wuts, 4ª edición, John Wiley and Sons, 2006).

Una amplia diversidad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" son ampliamente usados y bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, que serían reactivos en condiciones especificadas, se pueden derivatizar para volver uno de los grupos funcionales "protegido" y, por tanto, no reactivo, en las condiciones especificadas; protegido de este modo, el compuesto se puede usar como un reactivo que tiene, en la práctica, sólo un grupo funcional reactivo. Después de que se haya completado la reacción deseada (que implica al otro grupo funcional), el grupo protegido se puede "desproteger" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede proteger como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un bencilo, bencililo (difenilmetilo) o éter de tritilo (trifenilmetilo); un trimetilsililo o éter de t-butildimetilsililo; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona se puede proteger como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH₃); una benciloxicarbonil amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);

como una t-butoxicarbonil amina (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxicarbonil amina (-NHCO-OC(CH₃)₂CeH₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxicarbonil amina (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxicarbonil amina (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxicarbonil amina (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxicarbonil amina (-NH-Troc), como una aliloxicarbonil amina (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonyl)etiloxicarbonil amina (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O●).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster de tri-alquil C₁₋₇ silil-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol se puede proteger como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter de bencilo; un éter de acetamidometilo (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en la forma de un profármaco. El término profármaco, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Por lo general, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades ventajosas de manipulación, de administración o metabólicas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido de desprotección, si así se requiere.

Asimismo, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.) Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Síntesis química general

En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos de IQ. Estos y/u otros métodos bien conocidos se pueden modificar y/o adaptar de formas conocidas con el fin de facilitar la síntesis de compuestos adicionales que se describen en el presente documento.

Todos los reactivos o bien se adquirieron de fuentes comerciales comunes o bien se sintetizaron de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones de microondas se realizaron usando un CEM Discover. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando cartuchos de sílice Biotage® SNAP (KP-Sil) preempaquetados. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando cartuchos Isolute® Flash SCX-2.

Abreviaturas

AIBN : 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo).
 resina Ambersep® 900 (OH): intercambiador aniónico fuerte Amberlite.
 APCI : ionización química a presión atmosférica.
 BBr₃ : tribromuro de boro.
 BINAP : 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo.
 Boc : *tert*-butiloxicarbonilo.
 CCl₄ : tetracloruro de carbono.
 CH₂Cl₂: diclorometano.
 DCM : diclorometano.
 CV: volumen de columna.
 DEAD : dietilazodicarboxilato.
 DIAD : azodicarboxilato de diisopropilo.
 Dioxano : 1,4-dioxano.
 DIPEA: *N,N*-diisopropilamina
 DMA: dimetil acetamida.
 DMAP : 4-dimetilaminopiridina
 DCE : 1,2-dicloroetano.
 DME : dimetoxietano.

DMF : *N,N*-dimetilformamida.

Dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno.

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

ES: electronebulización.

5 Et₂O: éter dietílico.

EtOAc: acetato de etilo,

h : hora u horas.

HATU : hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

IPA: alcohol isopropílico.

10 LDA : diisopropilamida de litio.

MCPBA: Ácido meta-cloroperoxibenzoico

min : minuto o minutos.

Ms/mesilo: metano sulfonilo.

Pet-éter: éter de petróleo (p. f. 60 - 80 °C).

15 PFPA: anhídrido perfluoroftálico.

PPh₃ : trifenil fosfina.

PS : polímero soportado.

Py: piridina.

Cuant. : cuantitativo (conversión).

20 R_f: factor de retención.

Rt: tiempo de retención.

t. a.: temperatura ambiente.

SCX : intercambio catiónico fuerte

SEM : 2-(trimetilsilil)etoximetilo.

25 TBAF : fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

TBDMS : *tert*-butildimetilsililo.

TBDPS: *tert*-butildifenilsililo.

TBTU : tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

TFA : ácido trifluoroacético.

30 OTf: triflato o trifluorometanosulfonato

THF : tetrahidrofurano.

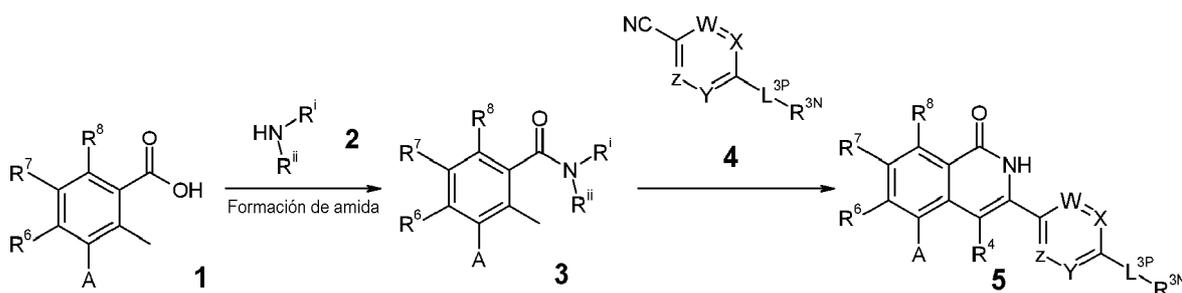
Ts/tosilo : 4-toluenosulfonilo.

Los métodos de síntesis generales para la síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas **14** se ilustran en lo sucesivo:

35

Ruta 1. Parte 1: Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas **5** a través de ciclación

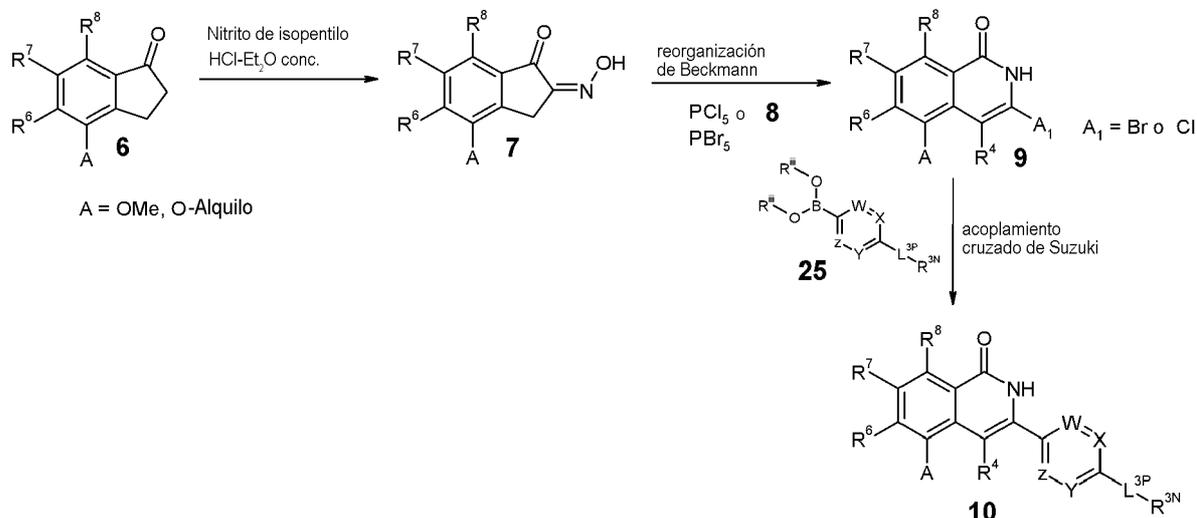
Esquema 1



A = Cl, Br, I, OMe, O-Alquilo

40 El ácido **1** se puede hacer reaccionar con la amina **2** (por ejemplo, *N,N*-dietilamina) para producir la amida **3**, o bien mediante la utilización de procedimientos de acoplamiento de amina convencional (por ejemplo, EDCI, HATU, etc.) o bien convirtiendo el ácido **1** en el cloruro de ácido (o anhídrido mezclado) correspondiente y haciéndolo reaccionar con la amina **2** (véase, por ejemplo, Le *et al.*, 2004). La 2*H*-isoquinolin-1-ona **5** se puede preparar mediante la desprotonación *in situ* del derivado de 2-metil-benzamida **3** con una base adecuada (por ejemplo, *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, LDA, etc.) en THF (o un disolvente aprótico adecuado similar) a - 78 °C, haciéndolo reaccionar a continuación con el nitrilo **4** requerido (véase, por ejemplo, Hattori *et al.*, 2006).

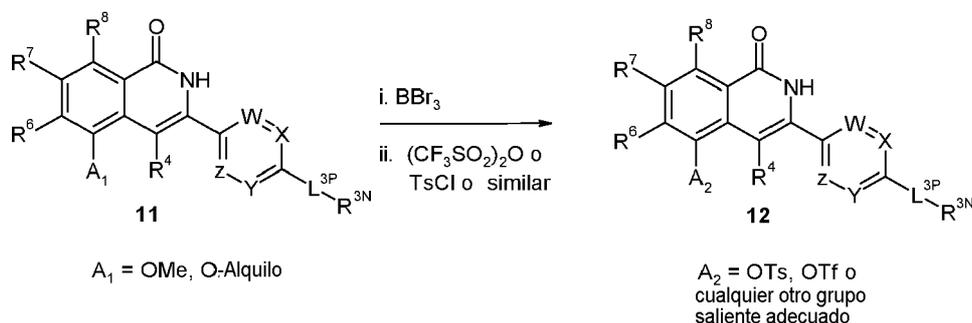
45

Ruta 2a. Parte 1: Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas 10 a través de acoplamiento cruzado de organopaladioEsquema 2

5 La 2H-isoquinolin-1-ona **10** se puede sintetizar mediante un acoplamiento cruzado mediado por paladio a partir del haluro de arilo **9** correspondiente (por ejemplo, cloruro) y el éster o ácido borónico (acoplamiento cruzado de Suzuki) **25** correspondiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, K₂CO₃, NaOt-Bu, K₃PO₄, etc.), una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, etc.) y un ligando (por ejemplo, P(*t*-Bu)₃, BINAP, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DME, DCE, tolueno, etc.)

10 La 3-halo-2H-isoquinolin-1-ona **9** se puede sintetizar partir de la indan-1,2-diona 2-oxima **7** (véase, por ejemplo, Merchant *et al.*, 1984) a través de una reorganización de Beckmann seguido de un tratamiento con PCl₅ o PBr₅ **8**.

15 Se puede acceder a la indan-1,2-diona 2-oxima **7** a partir de fuentes comerciales o prepararse a partir de indanonas **6** disponibles en el mercado mediante nitrosación (véase, por ejemplo, Musso *et al.*, 2003).

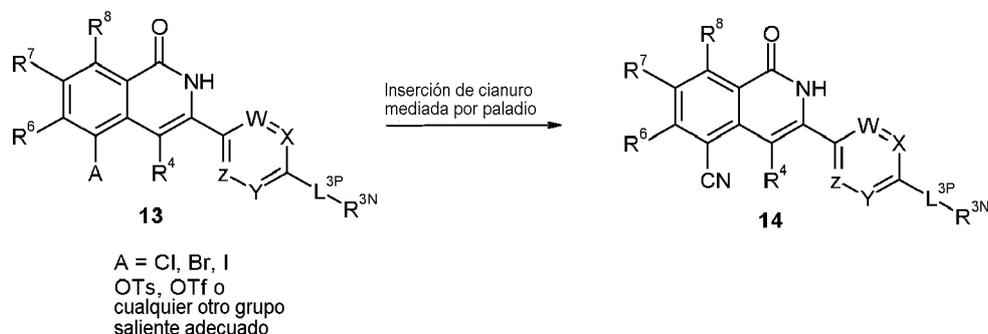
Ruta 1. Parte 2 y Ruta 2a parte 2: Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas 12 a través de la formación de OTs o de OTfEsquema 3

20 Se puede acceder a la 2H-isoquinolin-1-ona **12** mediante desalquilación, por ejemplo desmetilación del análogo de metoxi correspondiente, usando BBr₃ o similar (por ejemplo, AlCl₃, HBr, HCl, etc.) en un disolvente adecuado (CH₂Cl₂, THF, etc.), seguido de la conversión a un grupo saliente adecuado (por ejemplo, OTs, OTf) usando anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de tosilo o similar en un disolvente adecuado (CH₂Cl₂, THF, etc.) y con una base adecuada (por ejemplo, NEt₃, DIPEA, etc.)

25

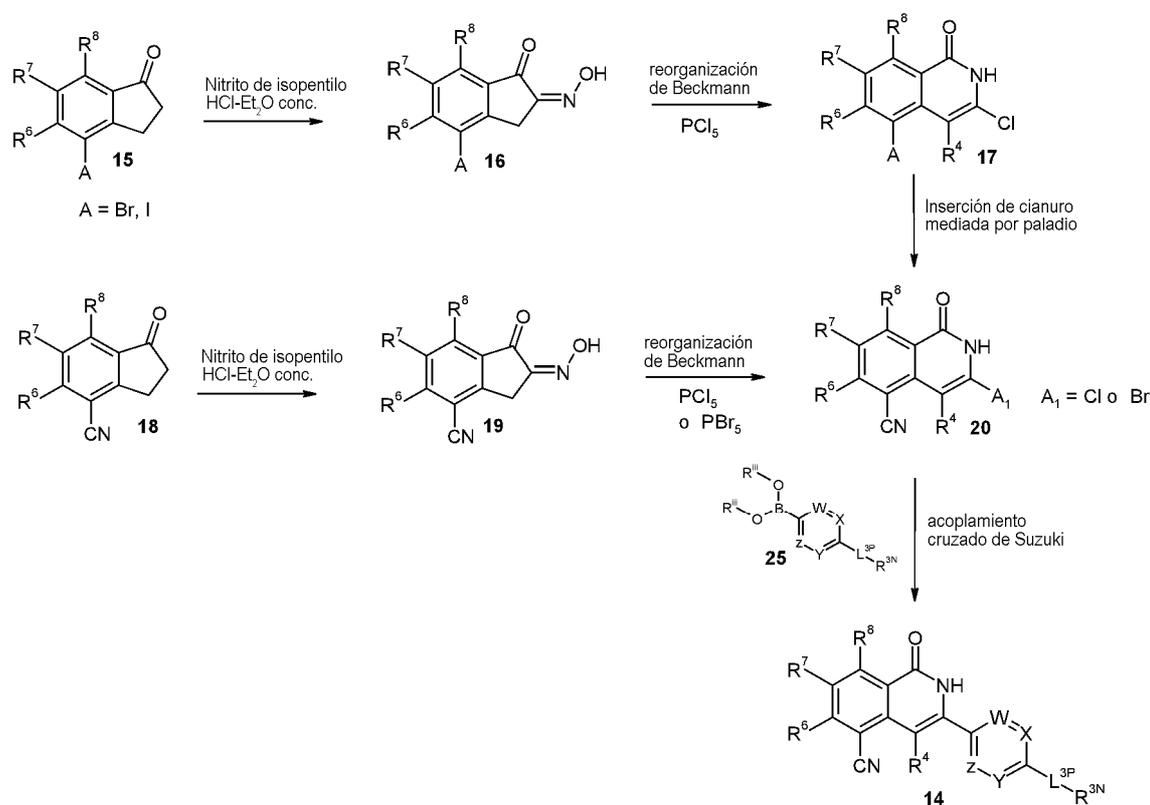
Rutas 1 y 2a parte 3: Síntesis de 5-ciano-2H-isoquinolin-1-onas **14** a través de una inserción de cianuro

Esquema 4



- 5 Se puede acceder al nitrilo **14** mediante una inserción de cianuro mediada por paladio a partir del haluro de arilo **13** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) u otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, tosilo, triflato, etc.) con una fuente de cianuro por ejemplo, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Cu}(\text{CN})_2$, y una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, etc.)
- 10 Ruta 2b: Síntesis alternativa de 5-ciano-2H-isoquinolin-1-onas **14** a través de acoplamiento cruzado de organopaladio

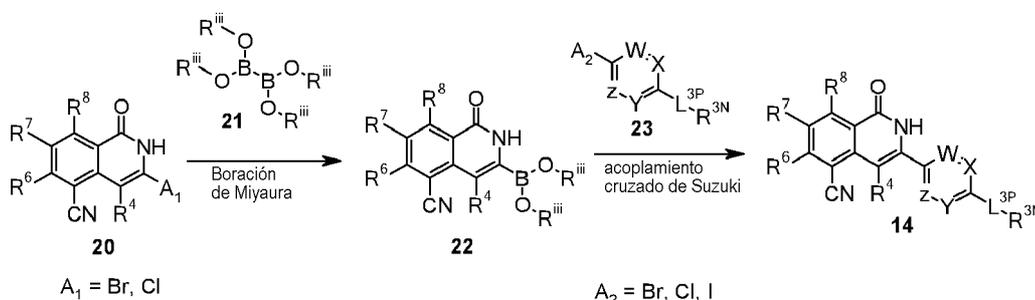
Esquema 5



- 15 En una ruta alternativa, la 5-ciano-2H-isoquinolin-1-ona **14** se puede sintetizar mediante una inserción de cianuro mediada por paladio (tal como se describe en el Esquema 4) antes de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki (tal como se describe en el Esquema 2).

Ruta 2c: Síntesis alternativa de 5-ciano-2H-isoquinolin-1-onas **14** a través de acoplamiento cruzado de organopaladio

Esquema 6

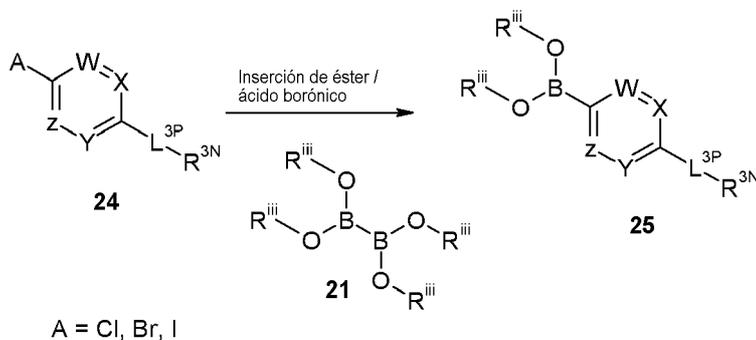


5 En una ruta alternativa, la 2H-isoquinolin-1-ona **14** se puede sintetizar mediante un acoplamiento cruzado mediado por paladio a partir de los haluros de arilo o de heteroarilo **23** correspondientes (por ejemplo, bromuro) y el éster borónico **22** correspondiente (acoplamiento cruzado de Suzuki). Se puede acceder al éster borónico **22** mediante un acoplamiento cruzado mediado por paladio a partir de la 3-halo-2H-isoquinolin-1-ona **20** correspondiente (por ejemplo, cloruro) con un reactivo de diboro adecuado (por ejemplo, bis (pinacolato) diboro), una base (por ejemplo, KOAc) y una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, dioxano, etc.)

15 Los métodos de síntesis generales para la síntesis de los productos intermedios de nitrilo **4** y los productos intermedios de ácido borónico o de éster borónico **9** se ilustran en lo sucesivo:

Síntesis del producto intermedio de ácido borónico o de éster borónico **25** a partir del haluro de arilo **24**

Esquema 7

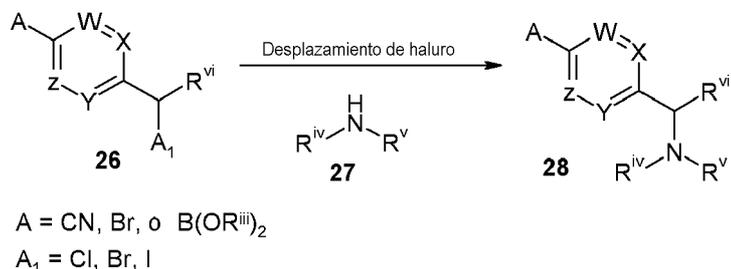


20 Se puede acceder al éster o ácido borónico **25** mediante un acoplamiento cruzado mediado por paladio a partir del haluro de arilo (heteroarilo) **24** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) con bis (pinacolato) diboro, y una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, DME, DCE, tolueno, etc.)

25

Síntesis de la amina 28 a partir del haluro de alquilo 26

Esquema 8



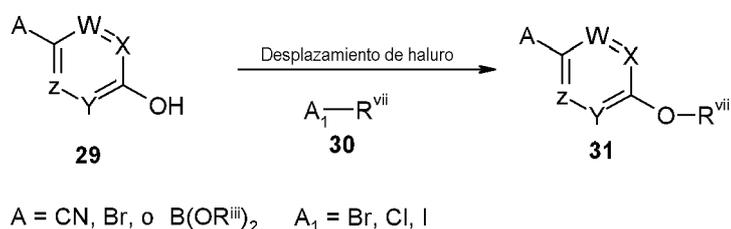
5 Se puede acceder a la amina **28** mediante un desplazamiento de haluro a partir del haluro de alquilo **26** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) y una amina **27** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.)

10 Este método se ejemplifica en el Esquema 8 con bromuros de bencilo o de heteroarilmetilo, pero se entiende que el mismo enfoque se puede extender a otros ejemplos de A-aril-L^{3PR¹}-Cl, Br, I. Se puede usar el mismo método para cualquier amina **27** tal como se define en las reivindicaciones, incluyendo heterociclos aromáticos (por ejemplo, imidazol, pirazol, etc.)

Síntesis del éter 31 a partir del fenol 29

15

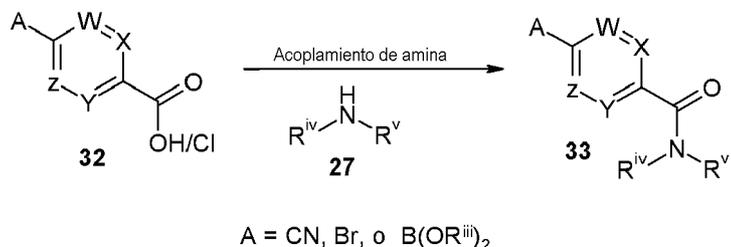
Esquema 9



20 Se puede acceder al éter **31** mediante un desplazamiento de haluro a partir del haluro **30** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) y un fenol **29** apropiado con una base adecuada (por ejemplo, K₂CO₃, NEt₃, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, MeCN, DMF, etc.)

Síntesis de la amida 33 a partir del ácido 32

Esquema 10

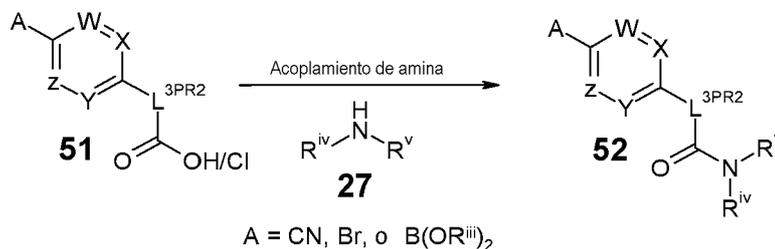


25 Se puede acceder a la amida **33** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir del ácido (o cloruro de ácido) **32** correspondiente y una amina **27** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et₃N, etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina convencional (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI, etc.) Como alternativa, se puede acceder a la amida **33** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir del cloruro de ácido **32** correspondiente y una amina **27** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et₃N, etc.)

30

Síntesis de la amida 52 a partir del ácido 51

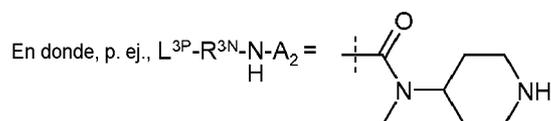
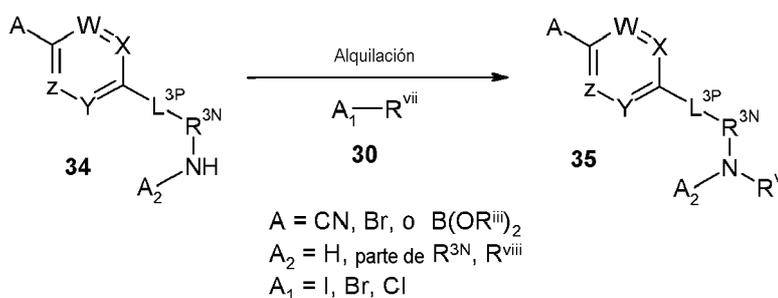
Esquema 10a



- 5 El mismo método del Esquema 10 se puede aplicar usando un ácido carboxílico (o cloruro de ácido) 51, con una amina 27, para dar la amida 52.

Síntesis de la amina 35 a partir de la amina 34

Esquema 11

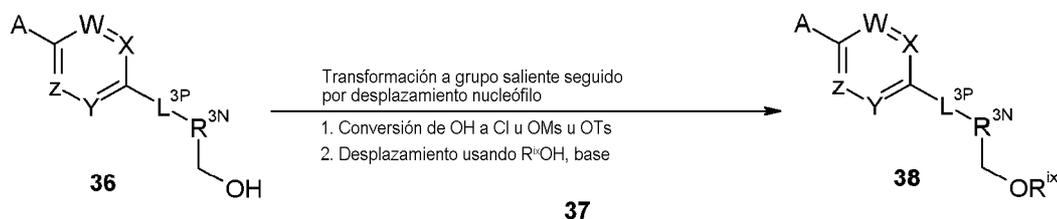


- 10 Se puede acceder a la amina 35 mediante un desplazamiento de haluro con un haluro de alquilo 30 apropiado (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) y la amina 34 correspondiente con una base adecuada (por ejemplo, K_2CO_3 , NEt_3 , etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, MeCN, DMF, etc.)

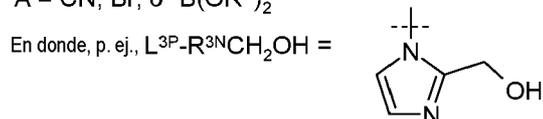
15

Síntesis del éter 38 a partir del alcohol 36

Esquema 12



$A = \text{CN, Br, o } \text{B}(\text{OR}^{\text{iii}})_2$

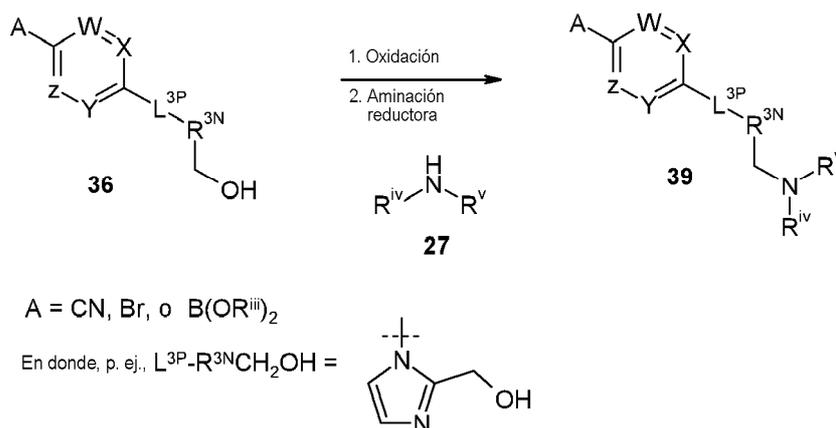


Se puede acceder al éter **38** mediante la conversión del alcohol **36** en un grupo saliente adecuado (por ejemplo, cloruro, OMs, OTs), seguido de un tratamiento con un alcohol **37** apropiado (por ejemplo, MeOH, etc.) que se desprotona con una base adecuada (por ejemplo, NaOMe, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, MeOH, etc.)

5

Síntesis de la amina **39** a partir del alcohol **36**

Esquema 13



10 Se puede acceder a la amina **39** mediante la oxidación del alcohol **36** correspondiente para dar el aldehído correspondiente, usando un agente oxidante apropiado (por ejemplo, MnO_2 , etc.), seguido de condiciones de aminación reductora convencional con una amina **27** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, DCE, etc.), con el uso de un reactivo reductor convencional (por ejemplo, triacetoxi borohidruro de sodio, borohidruro de sodio, etc.)

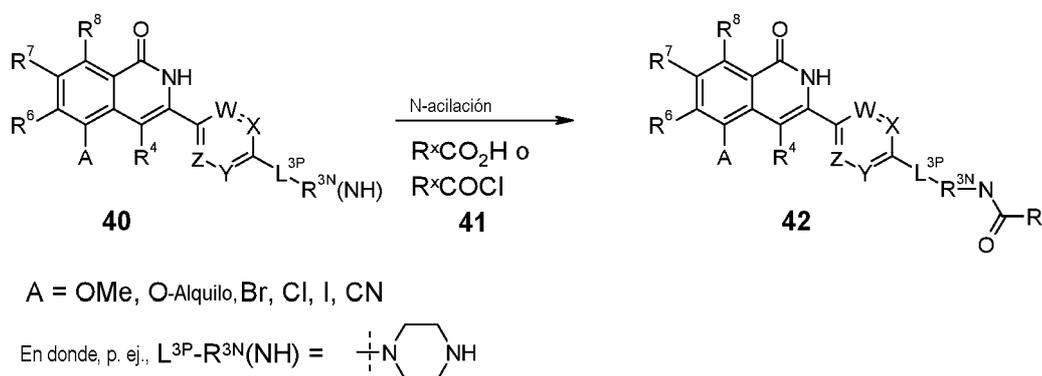
15

Los métodos de síntesis generales para la síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas (**42 - 44, 46, 48, 50 y 55**) se ilustran en lo sucesivo:

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **42** a través de N-acilación

20

Esquema 14



25

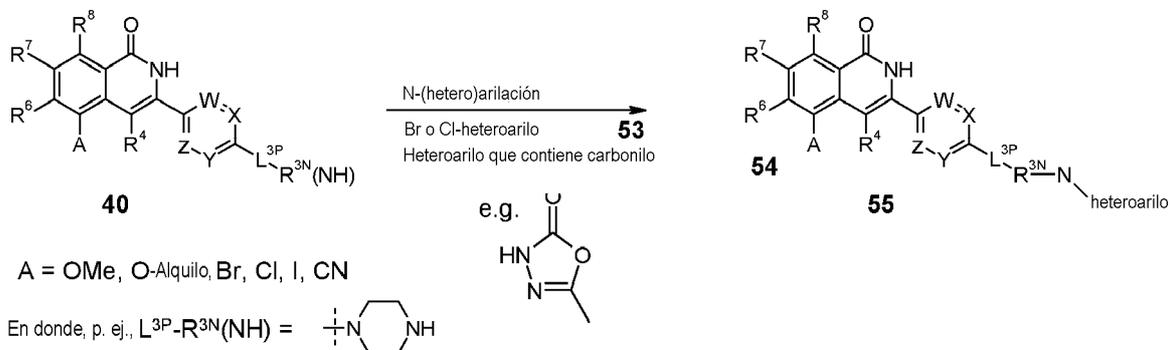
Se puede acceder a la amida **42** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir de la amina **40** correspondiente y un ácido **41** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH_2Cl_2 , etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et_3N , etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina convencional (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI, etc.)

30

Como alternativa, se puede acceder a la amida **42** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir de la amina **40** correspondiente y un cloruro de ácido **41** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH_2Cl_2 , etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et_3N , etc.)

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **55** a través de N-(hetero)arilación

Esquema 14a

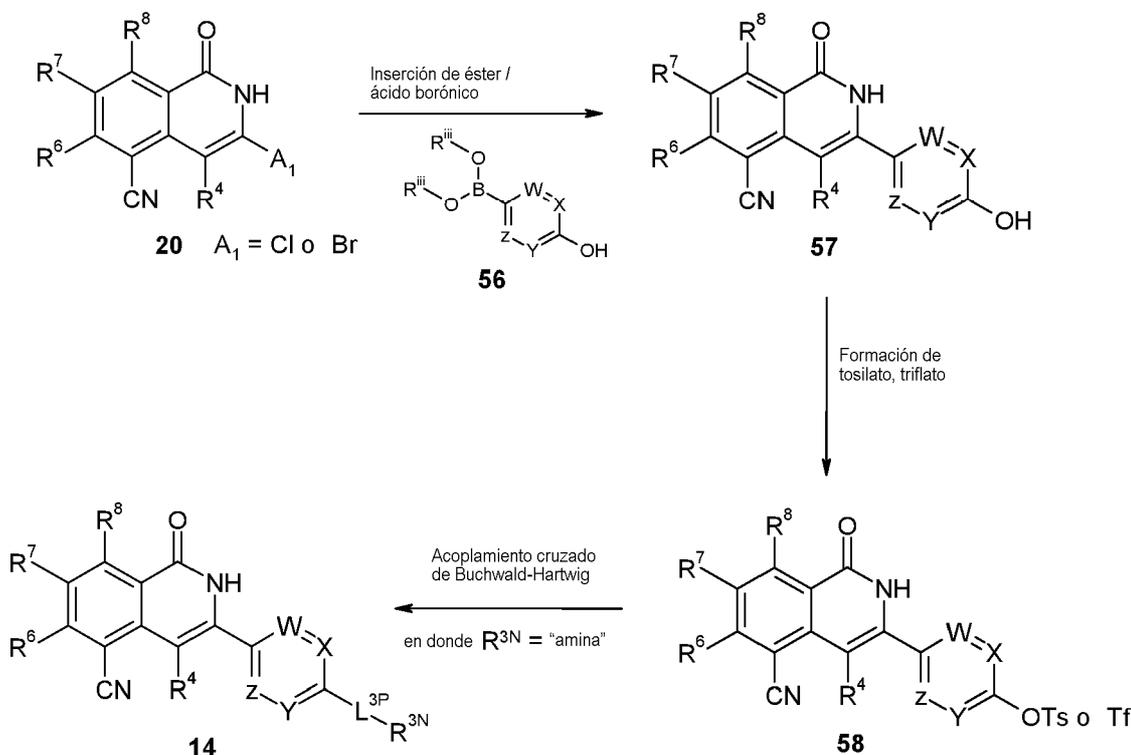


5 Se puede acceder a la 2H-isoquinolin-1-ona **55** mediante un desplazamiento de bromuro o de cloruro usando un heteroarilo de bromo o de cloro **53** apropiado con la amina **40** correspondiente en un disolvente apropiado (por ejemplo, DMF, etc.)

10 Como alternativa, se puede acceder a la 2H-isoquinolin-1-ona **55** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir del heteroarilo que contiene carbonilo **54** correspondiente y una amina **40** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH_2Cl_2 , etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et_3N , etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina convencional (por ejemplo, BOP, HATU, TBTU, EDCI, etc.)

15 Ruta 2d: Síntesis alternativa de 5-ciano-2H-isoquinolin-1-onas **14** a través de acoplamiento cruzado de organopaladio usando tosilatos o triflato

Esquema 14b



20 Se puede acceder a la 2H-isoquinolin-1-ona **57** mediante un acoplamiento cruzado mediado por paladio a partir del haluro de heteroarilo **20** correspondiente (por ejemplo, bromuro, cloruro) con un éster o ácido borónico **56**, y una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF,

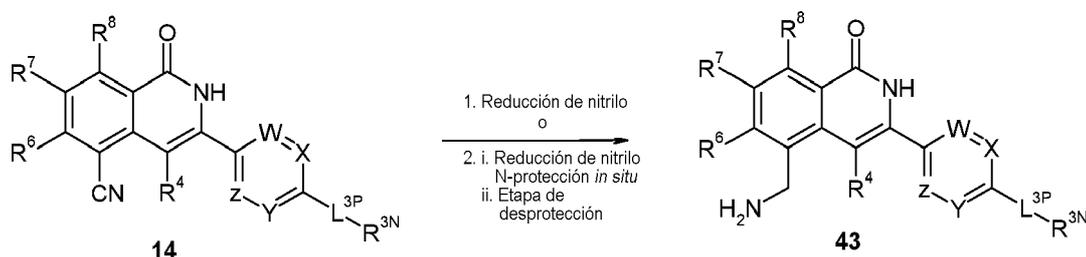
DMF, DME, DCE, tolueno, etc.)

Se puede acceder a la 2*H*-isoquinolin-1-ona **58** mediante la conversión del fenol **57** a un grupo saliente adecuado (por ejemplo, OTs, OTf) usando anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de tosilato o similar en un disolvente adecuado (CH₂Cl₂, THF, etc.) y con una base adecuada (por ejemplo, NEt₃, DIPEA, etc.)

Se puede acceder a la 2*H*-isoquinolin-1-ona **14** mediante un desplazamiento de tosilato o de triflato usando un tosilato o triflato **58** apropiado, con una amina, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, K₂CO₃, NaOt-Bu, K₃PO₄, etc.), una fuente adecuada de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), etc.) y un ligando (por ejemplo, P(*t*-Bu)₃, BINAP, etc.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano, DME, DCE, tolueno, etc.)

Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas **43** a través de reducción

Esquema 15

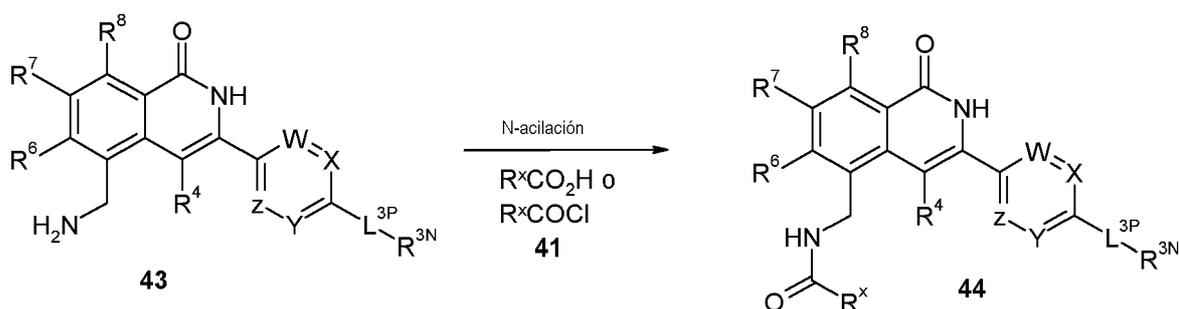


Se puede acceder a la amina primaria **43** mediante la reducción del nitrilo **14** correspondiente con un agente reductor adecuado (por ejemplo, H₂, NaBH₄) y catalizador (por ejemplo, níquel Raney, Pd/C, NiCl₂·6H₂O, etc.)

Como alternativa, se puede acceder a la amina primaria **43** usando un procedimiento en 2 etapas con, en primer lugar, reducción del nitrilo correspondiente y la protección *in situ* de la amina primaria resultante con un grupo protector adecuado, por ejemplo Boc, en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, MeOH, etc.), seguido de, en segundo lugar, la retirada del grupo protector *a través de* un tratamiento con ácido (por ejemplo, TFA, HCl etc.) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DCM, dioxano, etc.)

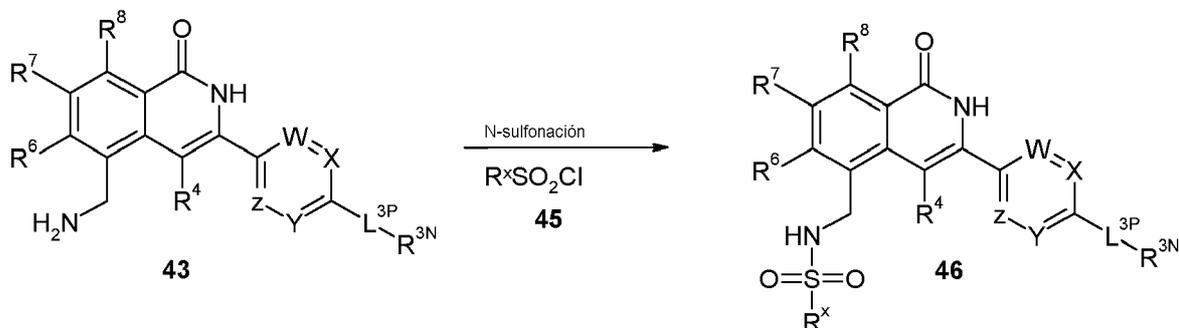
Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas **44** a través de N-acilación

Esquema 16



Se puede acceder a la amida **44** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir de la amina **43** correspondiente y un ácido **41** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et₃N, etc.) con el uso de un reactivo de acoplamiento de amina convencional (por ejemplo, HATU, TBTU, EDCI, etc.)

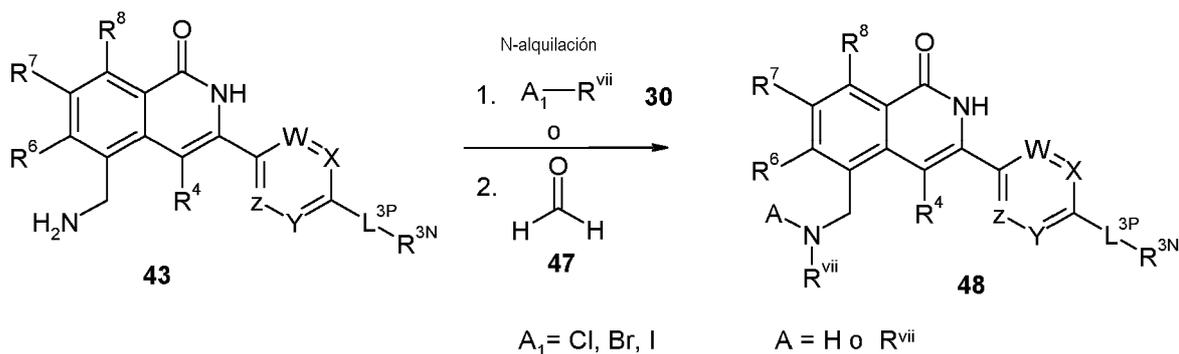
Como alternativa, se puede acceder a la amida **44** mediante condiciones de acoplamiento de amina convencional a partir de la amina **43** correspondiente y un cloruro de ácido **41** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et₃N, etc.)

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **46** a través de N-sulfonilaciónEsquema 17

- 5 La sulfonamida **46** se puede preparar a partir de la amina **43** correspondiente y un cloruro de sulfonilo **45** apropiado en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, etc.), con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA, Et₃N, etc.)

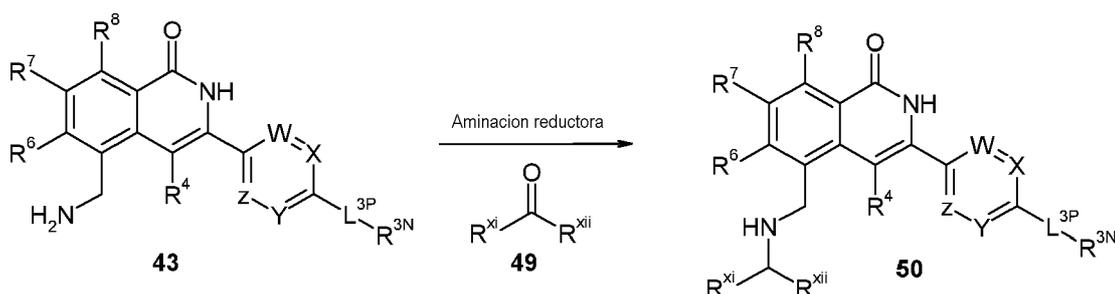
Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **48** a través de N-alkilación

10

Esquema 18

- 15 Se puede acceder a la amina **48** mediante un desplazamiento de haluro a partir del haluro de alquilo **30** correspondiente (por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro) y una amina **43** apropiada en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF, DMF, CH₂Cl₂, etc.)

- 20 Como alternativa, se puede acceder a la amina metilada **48** (en donde R^{vii} = Me) mediante metilación de Escheiwer-Clarke de la amina **43** correspondiente con el formaldehído **47** y ácido fórmico usando irradiación con microondas en DMSO (u otro disolvente adecuado).

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas **50** a través de aminación reductoraEsquema 19

Se puede acceder a la amina **50** mediante condiciones reductoras de aminación convencional a partir de un aldehído o cetona **49** apropiado y la amina **43** correspondiente en un disolvente apropiado (por ejemplo, DCE, etc.), con el uso de un reactivo reductor convencional (por ejemplo, triacetoxi borohidruro de sodio, borohidruro de sodio, etc.)

5

Composiciones

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

10

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

15

Usos

Los compuestos de IQ, tal como se describe en el presente documento, son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que se mejoran mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) y/o la inhibición de la señalización Wnt, tal como se describe en el presente documento.

20

Uso en métodos de inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.)

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

25

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición TNKS1 y/o TNKS2 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento.

30

Un experto en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato inhibe, o no, PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.) Por ejemplo, algunos ensayos adecuados se describen en el presente documento o son conocidos en la técnica.

35

En una forma de realización, el método se realiza *in vitro*. En una forma de realización, el método se realiza *in vivo*.

En una forma de realización, el compuesto de IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

40

Cualquier tipo de célula se puede tratar, incluyendo, pero sin limitación, adiposa, pulmonar, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, de intestino, de colon), de mama (mamaria), ovárica, prostática, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, pancreática, cerebral y de la piel.

Por ejemplo, una muestra de células se puede cultivar *in vitro* o *in vivo* y un compuesto se puede poner en contacto con dichas células, y se puede observar el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", se puede determinar el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.) Cuando se halla que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, esto se puede usar como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente que porta células del mismo tipo celular.

50

Uso en métodos de inhibición de señalización Wnt

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la señalización Wnt en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento.

55

Un experto en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato inhibe, o no, la señalización Wnt. Por ejemplo, algunos ensayos adecuados se describen en el presente documento o se conocen en la técnica.

60

En una forma de realización, el método se realiza *in vitro*. En una forma de realización, el método se realiza *in vivo*.

En una forma de realización, el compuesto de IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

65

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

Los compuestos de IQ que se describen en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), de inhibición de la progresión celular, de promoción de la apoptosis o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento.

En una forma de realización, el método es un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento.

En una forma de realización, el método se realiza *in vitro*. En una forma de realización, el método se realiza *in vivo*.

En una forma de realización, el compuesto de IQ se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Cualquier tipo de célula se puede tratar, incluyendo, pero sin limitación, pulmonar, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, de intestino, de colon), de mama (mamaria), ovárica, prostática, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, pancreática, cerebral y de la piel.

Un experto en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato regula (por ejemplo, inhibe), o no, la proliferación celular, etc. Por ejemplo, se describen en el presente documento algunos ensayos que se pueden usar de forma conveniente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, procedentes de un tumor) se puede cultivar *in vitro* o *in vivo* y un compuesto se puede poner en contacto con dichas células, y se puede observar el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", se puede determinar el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.) Cuando se halla que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, este se puede usar como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente que porta células del mismo tipo celular.

Uso en métodos de terapia

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, *una enfermedad*) tal como se describe en el presente documento.

Uso en la fabricación de medicamentos

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento, por ejemplo, para su uso un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, *una enfermedad*) tal como se describe en el presente documento.

En una forma de realización, el medicamento comprende el compuesto de IQ.

Métodos de tratamiento

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento, por ejemplo, un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, *una enfermedad*) tal como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Trastornos tratados - trastornos mejorados mediante la inhibición de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.)

En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora mediante la inhibición de PARP.

En una forma de realización (por ejemplo, de uso de métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora mediante la inhibición de TNKS1 y/o de TNKS2.

5 Trastornos tratados - afecciones proliferativas

En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de: una afección proliferativa.

10 La expresión "afección proliferativa", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales, lo que no se desea, tal como un crecimiento neoplásico o hiperplásico.

15 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por proliferación celular benigna, pre-maligna o maligna, incluyendo, por ejemplo: neoplasias, hiperplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocoma, osteoma), cánceres (véase a continuación), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación celular de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis a continuación de una angioplastia.

20 Trastornos tratados - cáncer

En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de cáncer.

25 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de cáncer caracterizado por, o caracterizado adicionalmente por, células cancerígenas que sobreexpresan PARP.

30 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de cáncer caracterizado por, o caracterizado adicionalmente por, células cancerígenas que sobreexpresan TNKS1 y/o TNKS2.

35 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de hueso, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, cáncer de cabeza, cáncer de cuello), cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

40 En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de:

un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, de mama, de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como el adenocarcinoma de colon y el adenoma de colon), de riñón, de epidermis, de hígado, de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón no de células pequeñas), de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), de estómago, de cuello del útero, de tiroides, de próstata, de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas):

45 un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett;

50 un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica;

un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o habdomiosarcoma;

un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma;

55 melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratoacantoma; cáncer tiroideo folicular; o sarcoma de Kaposi.

En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de cáncer de tumor sólido.

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

65

En una forma de realización, el tratamiento es un tratamiento de metástasis de cáncer.

En una forma de realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, células madre cancerígenas.

5 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluyendo pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de las células cancerígenas a otras partes del cuerpo), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales en las estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (la muerte celular programada). Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de los cánceres que se describen en el presente documento, independientemente de los mecanismos que se analizan en el presente documento.

Trastornos tratados - indicaciones no de cáncer relacionadas con la inhibición de la tanquirasa

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

Trastorno tratado - indicaciones no de cáncer relacionadas con la señalización Wnt

25 En una forma de realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora mediante la inhibición de la señalización Wnt.

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

Tratamiento

45 El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de un trastorno, se refiere en general al tratamiento de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso del trastorno, e incluye una reducción en la velocidad del progreso, un alto en la velocidad del progreso, alivio de síntomas del trastorno, mejora del trastorno y cura del trastorno. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado el trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, se abarca mediante el término "tratamiento".

50 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, la reducción de la incidencia del cáncer, el alivio de los síntomas del cáncer, etc.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

Terapias de combinación

60 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento también se pueden usar en terapias de combinación, por ejemplo, en combinación con otros agentes. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de

radiación; terapia fotodinámica; terapia genética y dietas controladas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento, junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe a continuación.

La combinación particular sería a discreción del médico que seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación que son conocidos por un médico experto.

Los agentes (es decir, el compuesto que se describe en el presente documento, más otros uno o más agentes) se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y se pueden administrar en programas de dosis individualmente variables y por vías diferentes. Por ejemplo, cuando se administran de forma secuencial, los agentes se pueden administrar a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5 - 10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de separación o incluso periodos más largos cuando sea necesario), siendo el régimen de dosificación preciso acorde a las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

Los agentes (es decir, el compuesto que se describe en el presente caso, más otros uno o más agentes) se pueden formular juntos en una única forma de dosificación o, como alternativa, los agentes individuales se pueden formular por separado y presentarse juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Ejemplos de agentes/terapias adicionales que se pueden administrar conjuntamente/combinar con el tratamiento con los compuestos de IQ que se describen en el presente documento incluyen los siguientes: antimetabolitos; agentes alquilantes; venenos del huso; inhibidores de topoisomerasa; agentes de unión al ADN; inhibidores de quinasa; anticuerpos terapéuticos; inhibidores de PARP; inhibidores del metabolismo de NAD; inhibidores metabólicos; agentes dirigidos; agentes endocrinos; etc.

Otros usos

Los compuestos de IQ que se describen en el presente documento también se pueden usar como aditivos de cultivo celular para inhibir PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.), para inhibir la señalización Wnt, etc.

Los compuestos de IQ que se describen en el presente documento también se pueden usar como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos de IQ que se describen en el presente documento también se pueden usar como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de PARP (por ejemplo, PARP1, TNKS1, TNKS2, etc.), otros inhibidores de la señalización Wnt, etc.

Kits

Un aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende (a) un compuesto de IQ tal como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de IQ tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas acerca de cómo administrar el compuesto o composición.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

Rutas de administración

El compuesto de IQ o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de IQ se puede administrar a un sujeto por cualquier ruta de administración conveniente, ya sea sistémicamente/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplaste, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplaste, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverización nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implantación de depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto/paciente

5 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un ave), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o un simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

10 Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una forma de realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

15 A pesar de que es posible administrar un compuesto de IQ solo, es preferible presentar el mismo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, junto con otros uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

25 Por lo tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, tal como se ha definido en lo que antecede, y métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de IQ, tal como se describe en el presente documento, junto con otros uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del ámbito de un juicio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en (por ejemplo, seres humanos) sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también ha de ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación.

40 En textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005, se pueden encontrar vehículos, diluyentes, excipientes, etc., adecuados.

45 Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el compuesto con vehículos (por ejemplo, portadores líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y moldeando a continuación el producto, si es necesario.

50 La formulación se puede preparar para prever una liberación rápida o lenta; una liberación inmediata, retardada, temporizada o sostenida; o una combinación de las mismas.

55 Las formulaciones pueden estar, de forma conveniente, en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, grageas, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, nebulizaciones o aerosoles.

60 Las formulaciones se pueden proporcionar de forma conveniente como un parche, revestimiento adhesivo, vendaje, apósito o similar que se impregna con uno o más compuestos y opcionalmente otros uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de penetración, de permeación y de absorción. Las formulaciones también se pueden proporcionar de forma conveniente en forma de depósito o reservorio.

65 El compuesto se puede disolver en, suspender en o mezclar con otros uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto se puede presentar en un liposoma u otro material microparticulado que se designa para

seleccionar como objetivo el compuesto, por ejemplo, a componentes sanguíneos o uno o más órganos.

5 Las formulaciones adecuadas para su administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, bolos.

10 Las formulaciones adecuadas para su administración bucal incluyen enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios. Las grageas comprenden, por lo general, el compuesto de una forma aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas comprenden, por lo general, el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los enjuagues bucales comprenden, por lo general, el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

15 Las formulaciones adecuadas para su administración sublingual incluyen comprimidos, grageas, pastillas, cápsulas y píldoras.

20 Las formulaciones adecuadas para su administración transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios.

25 Las formulaciones adecuadas para su administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastes adhesivos, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para su administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, emplastes adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos y reservorios.

30 Los comprimidos se pueden preparar por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante la compresión, en una máquina adecuada, del compuesto en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); sabores, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo, humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de tal modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto en la misma usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos se pueden dotar opcionalmente de un revestimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un revestimiento entérico, para proporcionar una liberación en partes del intestino que no sean el estómago.

Los ungüentos se preparan, por lo general, a partir del compuesto y una base parafínica o una base de ungüento miscible en agua.

50 Las cremas se preparan, por lo general, a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si así se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, deseablemente, un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel o de otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

60 Las emulsiones se preparan, por lo general, a partir del compuesto y una fase oleosa que, opcionalmente, puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o los estabilizantes constituyen la así denominada cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y/o la grasa, forman la así denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

65

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas, debido a que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites cuyo uso es probable en las formulaciones farmacéuticas en emulsión puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema ha de ser, preferentemente, un producto no graso, que no manche y sea lavable con una consistencia adecuada para evitar que se filtre de tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo ésteres preferidos los tres últimos. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina líquida y/o parafina blanda de color blanco u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para su administración intranasal, en la que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales o mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para su administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la manera en la que se toma el tabaco para inhalar, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal a partir de un recipiente del polvo que se mantiene cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para su administración pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación) incluyen las presentadas como un pulverizador de aerosol de un paquete presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para su administración ocular incluyen gotas para los ojos, en las que el compuesto se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para su administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento por enema.

Las formulaciones adecuadas para su administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del compuesto, vehículos tales que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones adecuadas para su administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otro material microparticulado). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de portadores isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de lactato de Ringer. Por lo general, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes cerrados herméticamente de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de comprimidos gránulos y polvos estériles.

Dosificación

Un experto en la materia apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos de IQ, y las composiciones que comprenden los compuestos de IQ, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará, por lo general, el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto de IQ particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto de IQ, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado, la salud general y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto de IQ y la vía de administración serán

en última instancia a discreción del médico, veterinario o médico clínico, a pesar de que, en general, la dosificación se seleccionará para lograr unas concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin dar lugar a efectos secundarios sustancialmente perjudiciales o dañinos.

5 La administración se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo de todo el curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y la dosis de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación que se use para la terapia, el fin de la terapia, la célula o células objetivo que se estén tratando y el sujeto que se esté tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples, con el nivel y el patrón de dosis siendo
10 seleccionados por el médico, veterinario o médico clínico encargado del tratamiento.

En general, una dosis adecuada del compuesto de IQ está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto sea una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto precursor y, por lo tanto, el peso real que se va a usar se incrementa de forma proporcional.
15

Ejemplos

20 Síntesis química

Los siguientes ejemplos se proporcionaron solo para ilustrar la presente invención y no se tiene por objeto que limiten el ámbito de la invención, tal como se describe en el presente documento.

25 Métodos analíticos

HPLC preparativa - EM de fase inversa: Purificación dirigida en masa mediante CL - EM preparativa usando una columna C-18 preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 100 x 21,2 mm, 5 µm).

30 El análisis de los productos y productos intermedios se ha llevado a cabo usando HPLC analítica - EM de fase inversa usando los parámetros que se exponen a continuación.

Métodos analíticos de HPLC:

35 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min.

40 AnalpH2_MeOH_4 min (2): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min.

45 AnalpH9_MeOH_4 min (1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min. AnalpH9_MeOH_4 min (2): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,0 min 5 %; 2,25 ml/min.

50 AnalpH2_MeCN_FA_7 min (XTERRA1.m): Xterra C18 2,5 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + FA al 0,1; B = Acetonitrilo + FA al 0,1 %; % B: 0 min 20 %, 4 min 90 %, 7 min 90 %, 7,1 min 20 %; 1,0 ml/min.

AnalpH2_MeCN_FA_5 min (1): Aquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; A = agua + FA al 0,1 %; B = Acetonitrilo + FA al 0,1 %; 35 °C; % B: 0 min 3 %, 0,3 min 3 %, 3,5 min 98 %, 4,8 min 98 %, 5 min 3 %, 5,01 min 3 %; 0,6 ml/min.

55 AnalpH2_MeOH_QC: Phenomenex Luna C18 (2) 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 35 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

60 AnalpH2_MeOH_QC (1): Phenomenex Luna C18 (2) 3 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

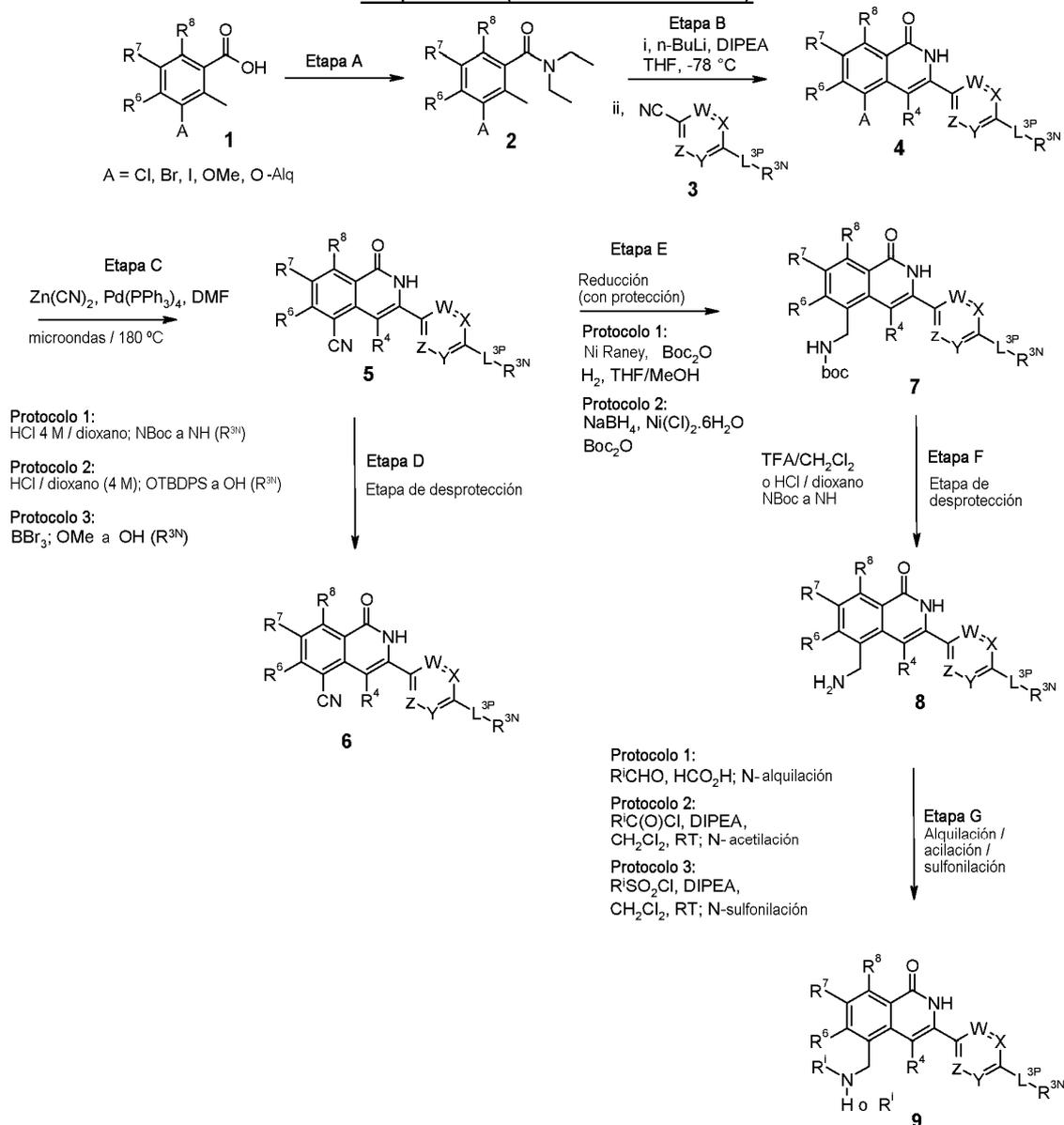
AnalpH2_MeOH_QC (2): Phenomenex Gemini C18 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
65

ES 2 666 729 T3

- AnalpH2_MeOH_QC (3): Phenomenex Gemini C18 5 μ m, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 40 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 5 AnalpH9_MeOH_QC (1): Phenomenex Luna C18 (2) 5 μ m, 150 x 4,6 mm; A = agua + pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- AnalpH9_MeOH_QC (2): Phenomenex Luna C18 5 μ m, 150 x 4,6 mm; A = agua + pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 10 AnalpH2_MeOH_QC (Sunfire 1): Waters Sunfire C18 (2) 5 μ m, 100 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 15 AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire): Waters Sunfire C18 (2) 5 μ m, 100 x 4,6 mm; A = agua + pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeCN; 40 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.
- 20 AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire 1): Waters Sunfire C18 (2) 5 μ m, 100 x 4,6 mm; A = agua + pH 9 (Bicarbonato de amonio 10 mM); B = MeOH + ácido fórmico al 0,1 %; 35 °C; % B: 0 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,10 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

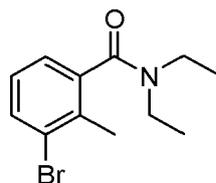
Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 4 - 9

Esquema A (a través de la ruta 1)



5 Esquema A, Etapa A: Síntesis de los derivados de *N,N*-di-etil-benzamida 2

3-Bromo-*N,N*-di-etil-2-metil-benzamida



10 A una solución agitada de ácido 3-bromo-2-metil-benzoico (2,50 g, 11,6 mmol) en DMF (30 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,20 ml, 34,9 mmol) y TBTU (3,70 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 10 min. Se añadió *N,N*-di-etilamina (1,40 ml, 14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución (ac., sat.) de NaHCO₃ (30 ml) y EtOAc (40 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), H₂O (2 x 50 ml) y se secaron sobre MgSO₄ antes de concentrar al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en

15

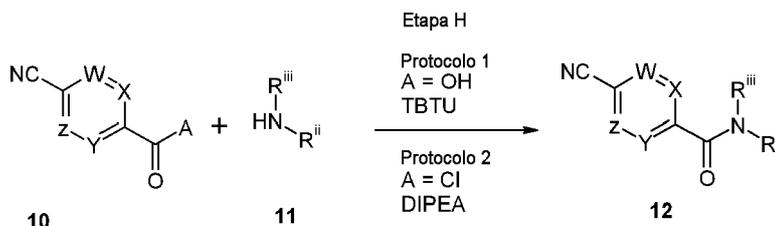
columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano y aumentando la polaridad a EtOAc al 50 %/isohexano para obtener 3-bromo-*N,N*-dietil-2-metil-benzamida en forma de un aceite de color amarillo (3,00 g, 96 %).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,86 min; m/z 270 [M + 1]⁺.

5

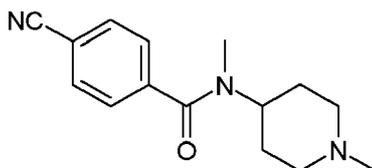
Síntesis de los productos intermedios de nitrilo 3 de la Fórmula 12 (requeridos para la Etapa B, Esquema A)

Esquema B



10 Esquema B, Etapa H (Protocolo 1): Síntesis de los benzonitrilos sustituidos con la amida 12 (a través de acoplamiento de ácido)

4-Ciano-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida



15

A ácido 4-cianobenzoico (150 mg, 1,02 mmol) y TBTU (327 mg, 1,02 mmol) en DMF (11 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (178 µl, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante ~ 45 min. Se añadió metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (157 mg, 1,22 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t. a. El material en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10 % (x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 15 %/CH₂Cl₂ para dar 4-ciano-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (198 mg, 76 %).

25

AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,97 min; m/z 258 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de nitrilo se preparan usando procedimientos análogos.

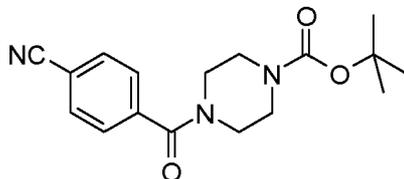
30

Tabla 1: Productos intermedios de benzonitrilo sustituido con la amida 3 de la Fórmula 12

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,68 min; m/z 366 [M + Na] ⁺	693 mg, cuant., goma de color dorado oscuro
	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,95 min; m/z 263 [M + 1] ⁺	768 mg, 86 %, aceite de color amarillo

Esquema B, Etapa H (Protocolo 2): Síntesis de los benzonitrilos sustituidos con la amida **12** (a través de acoplamiento de cloruro de ácido)

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-ciano-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

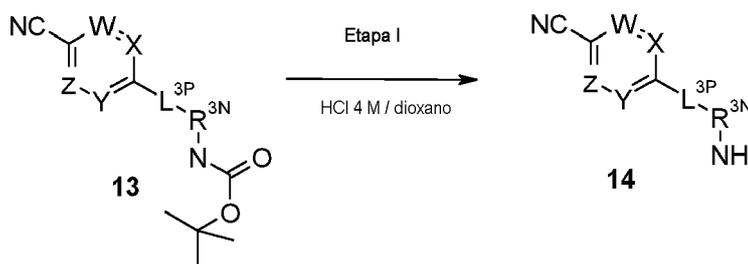


Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,09 ml, 12 mmol) a cloruro de 4-cianobencilo (1 g, 6 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (1,11 g, 6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t. a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. (x 2), HCl 2 M y salmuera. La fase orgánica se separó y se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano y aumentando la polaridad a EtOAc al 50 %/isohexano para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-ciano-benzoil)-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 79 %).

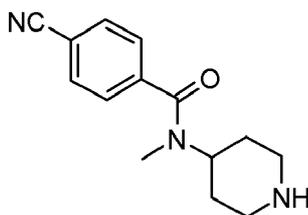
AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,64 min; m/z 316 [M + 1]⁺.

Síntesis de los productos intermedios de nitrilo **3** de la Fórmula **14** (requeridos para la Etapa B, Esquema A)

Esquema C



4-Ciano-*N*-metil-*N*-piperidin-4-il-benzamida

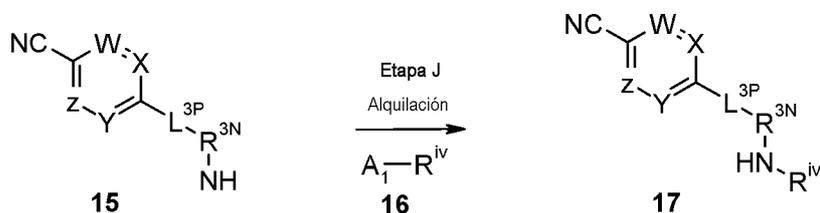


Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-[(4-ciano-benzoil)-metil-amino]-piperidina-1-carboxílico (450 mg, 1,31 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano/H₂O (5 ml) y la reacción se agitó a t. a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 4-ciano-*N*-metil-*N*-piperidin-4-il-benzamida en forma de un sólido de color naranja (360 mg, cuant.)

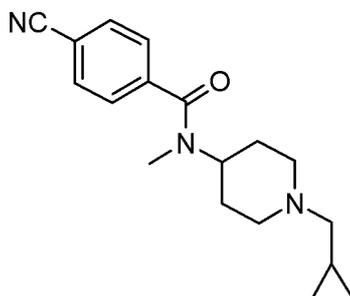
AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 0,69 min; m/z 244 [M + 1]⁺.

Síntesis de los productos intermedios de nitrilo **3** de la Fórmula **17** (requeridos para la Etapa B, Esquema A)

Esquema D



5 4-Ciano-N-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-N-metil-benzamida

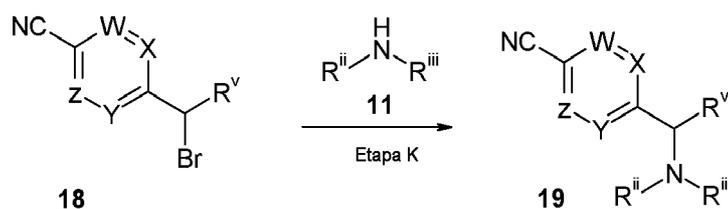


10 4-Ciano-N-metil-N-piperidin-4-il-benzamida (360 mg, 1,53 mmol), bromometil-ciclopropano (298 μ l, 3,07 mmol) y K_2CO_3 (212 mg, 1,53 mmol) se suspendieron en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 4-ciano-N-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-N-metil-benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (270 mg, 59 %).

15 AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 0,97 min; m/z 298 $[\text{M} + 1]^+$.

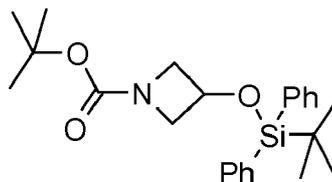
Síntesis de los nitrilos **3** de la Fórmula **19** (requeridos para la Etapa B, Esquema A)

Esquema E



20 Síntesis de los productos intermedios de amina **11**

Éster *tert*-butilico del ácido 3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-azetidina-1-carboxílico

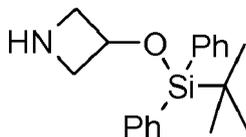


25
30 Éster *tert*-butilico del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico (5 g, 29 mmol), *tert*-butil(cloro)difenilsilano (10,55 ml, 40 mmol) e imidazol (4,32 g, 63,2 mmol) en DMF (25 ml) se agitaron a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano y aumentando la polaridad a EtOAc al 40 %/isohexano para obtener éster *tert*-butilico del ácido 3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-azetidina-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo para

dar un sólido de color blanco (13,41 g, cuant.)

AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,66 min; m/z 412 [M + 1]⁺.

5 3-(*tert*-Butil-difenil-silaniloxi)-azetidina

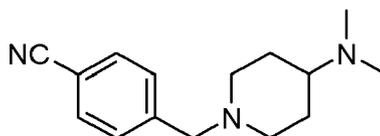


10 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido 3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina-1-carboxílico (13,41 g, 32,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) seguido de la adición de HCl 4 M/dioxano (80 ml) y se agitó a t. a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para obtener 3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina en forma de un sólido de color blanco (8,75 g, 78,5 %).

15 AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,38 min; m/z 312 [M + 1]⁺.

Esquema E, Etapa K: Síntesis de los productos intermedios de nitrilo 3 de la fórmula 19 (a través de desplazamiento de haluro)

20 4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-benzonitrilo



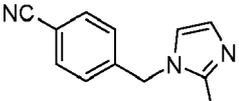
25 4-Bromometil benzonitrilo (2 g, 10,2 mmol), 4-dimetilamino piperidina (1,56 g, 12,2 mmol) y K₂CO₃ (1,7 g, 12,2 mmol) en DMF (30 ml) se calentaron a 40 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 30 %/CH₂Cl₂ para obtener 4-(4-dimetilaminopiperidin-1-ilmetil)-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 56 %).

30 AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,40 min; m/z 244 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de nitrilo se preparan usando procedimientos análogos.

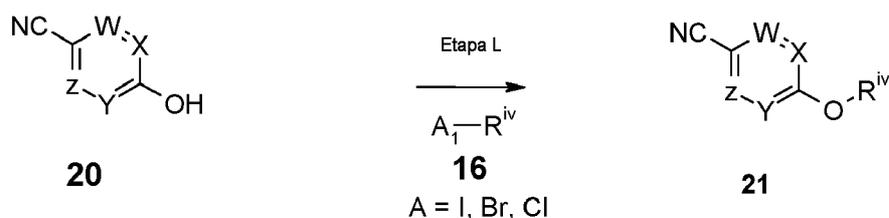
35 Tabla 2: Productos intermedios de nitrilo 3 de la fórmula 19

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	Disponible en el mercado		N/A
		AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,82 min; m/z 328 [M + 1] ⁺	194 mg, 100 %, sólido de color blanquecino
		AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,72 min; m/z 441 [M + 1] ⁺	317 mg, 75 %, aceite incoloro
		AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 0,39 min; m/z 230 [M + 1] ⁺	414 mg, 51 %, aceite de color naranja

	Disponible en el mercado		N/A
---	--------------------------	--	-----

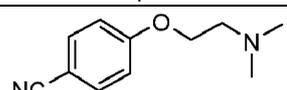
Síntesis de los nitrilos **3** de la Fórmula **21** (requeridos para la Etapa B, Esquema A)

Esquema F



5

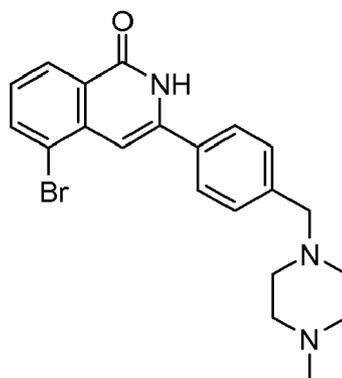
Tabla 3: Productos intermedios de nitrilo **3** de la fórmula **21**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	Disponible en el mercado		N/A

10

Esquema A, Etapa B: Síntesis de los derivados de *2H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula **4**

5-Bromo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-*2H*-isoquinolin-1-ona



15 A una solución agitada de *N,N*-diisopropilamina (1,1 ml, 7,78 mmol) en THF (6,55 ml) en una atmósfera de N_2 a -78 °C se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (3,1 ml, 7,78 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a -78 °C durante 20 min, después de ese tiempo se añadió una solución de 3-bromo-*N,N*-dietil-2-metil-benzamida (701 mg, 2,59 mmol) en THF (6,5 ml), y la reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo (559 mg, 2,59 mmol) en THF (6,5 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La

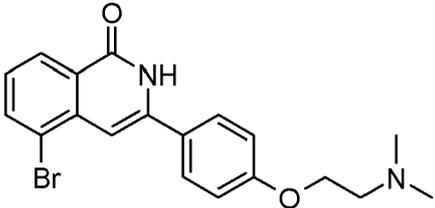
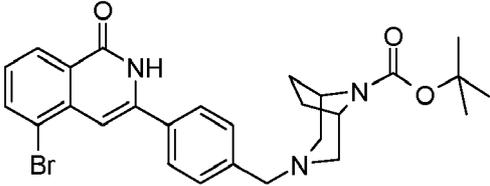
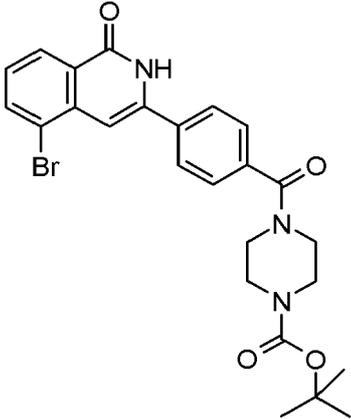
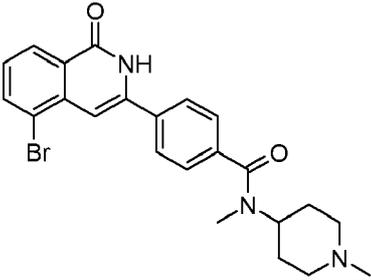
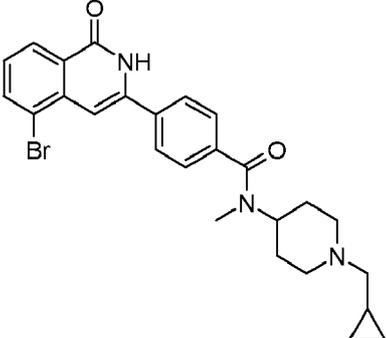
20 reacción se añadió gota a gota en hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se trituró con isohexano/EtOAc (2 : 1), se filtró y se secó para dar 5-bromo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-*2H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color rosa pálido (845 mg, 79 %).

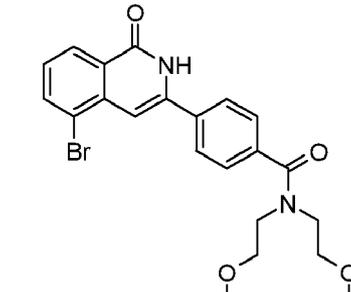
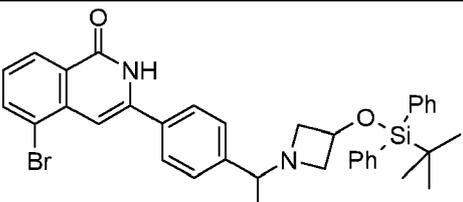
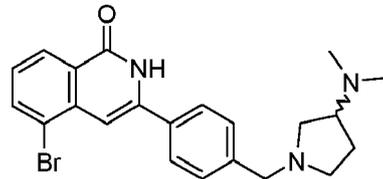
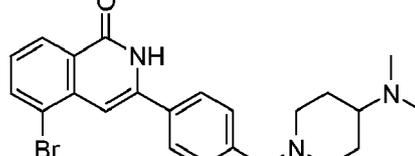
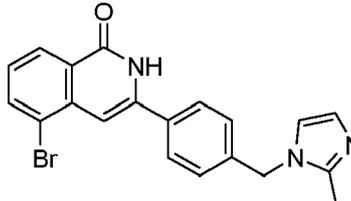
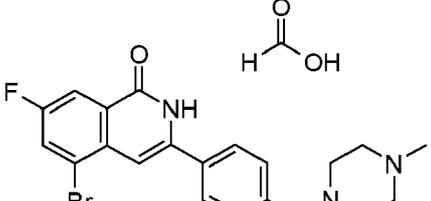
25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,84 - 11,76 (s a, 1H), 8,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,46 - 2,25 (m, 8H), 2,16 (s, 3H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,97 min; m/z 412 $[\text{M} + 1]^+$.

30 Los siguientes derivados de *2H*-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

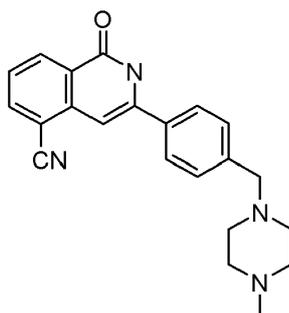
Tabla 4: Derivados de 2H-isquinolin-1-ona de la Fórmula 4

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,81 - 11,71 (s a, 1H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 6H). AnalpH2_MeOH_QC: Rt 5,69 min; m/z 387,0 $[\text{M} + 1]^+$	1,23 g, 86 %, sólido de color blanquecino
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,29 min; m/z 524 $[\text{M} + 1]^+$.	32 mg, 20 %, sólido de color blanquecino
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,24 min; m/z 512 $[\text{M} + 1]^+$.	187 mg, 19 %, sólido de color amarillo
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,85 min; m/z 454 $[\text{M} + 1]^+$.	122 mg, 71 %, sólido de color amarillo pálido
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,97 min; m/z 494,5 $[\text{M} + 1]^+$.	213 mg, 47 %, sólido de color naranja

		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,01 min; m/z 460 [M + 1] ⁺ .	118 mg, 13 %, sólido de color amarillo
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,00 min; m/z 637 [M + 1] ⁺ .	918 mg, cuant., aceite de color verde oscuro
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,65 min; m/z 426 [M + 1] ⁺ .	7 mg, 2 %, aceite incoloro
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,40 min; m/z 444 [M + 1] ⁺ .	1 g, cuant., sólido de color blanco
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,92 min; m/z 394 [M + 1] ⁺ .	41 mg, 14 %, sólido de color blanco
		AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,78 min; m/z 430,4 [M + 1] ⁺ .	43 mg, 36 %, sólido de color pardo claro

Esquema A, Etapa C: Síntesis de los derivados de 5-nitrilo-2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 5

3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-002)



5-Bromo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,073 mmol), cianuro de cinc (11 mg, 0,087 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,007 mmol) se añadieron a un vial para microondas seguido de DMF (purgado con N₂ durante 10 min.) La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 180 °C, 30 min). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO₃ 1 M (30 ml) y se filtró para retirar los sólidos.

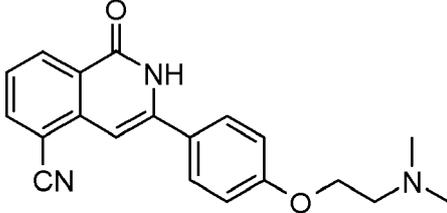
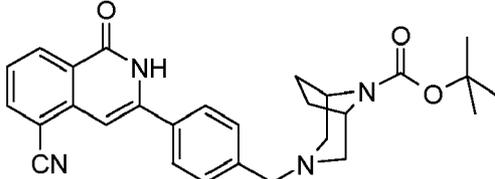
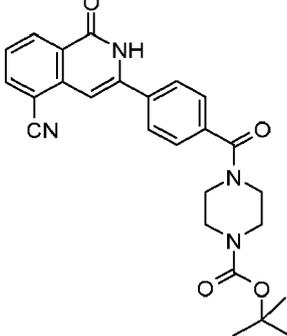
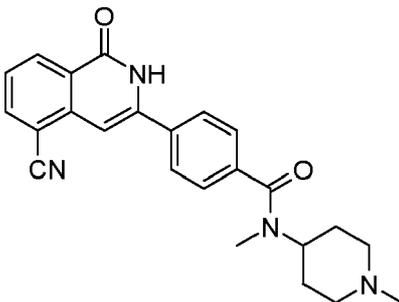
5 La fase orgánica se separó y se pasó a través de un cartucho de separación de fase y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1) y se pasó a través de un cartucho de Si-tiol, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1) y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para obtener 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo claro

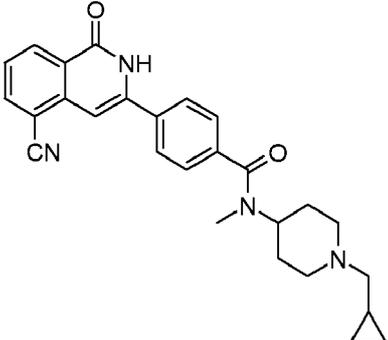
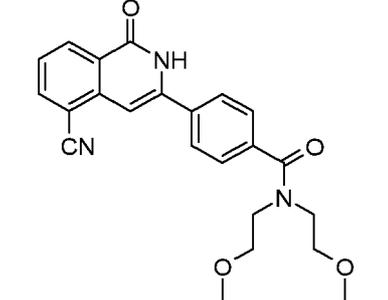
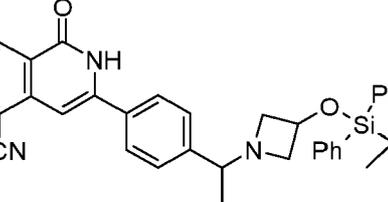
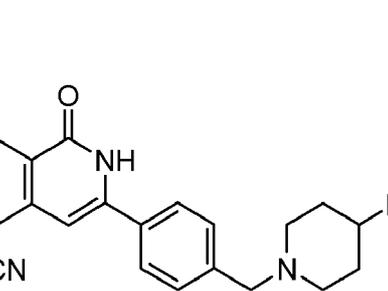
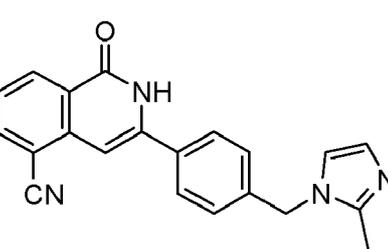
10 (167 mg, 68 %).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,04 - 11,97 (s a, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,48 - 2,26 (a, 8H), 2,19 (s, 3H).

15 AnalpH2_MeOH_QC (Sunfire 1): Rt 4,09 min; m/z 359 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de 5-ciano-2H-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 5: 5-Ciano-2H-isoquinolin-1-ona de la Fórmula 5

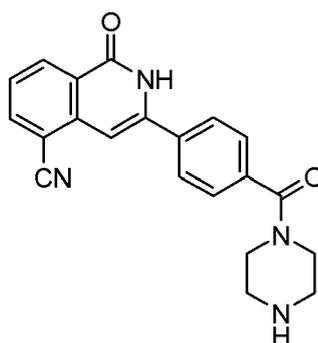
Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	IQ-001	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,98 - 11,86 (s a, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,59 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H). AnalpH2_MeOH_QC: Rt 4,93 min; m/z 334,3 [M + 1] ⁺	12 mg, 46 %, sólido de color amarillo pálido
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,71 min; m/z 471 [M + 1] ⁺ .	45 mg, cuant., sólido de color pardo
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,93 min; m/z 459 [M + 1] ⁺ .	165 mg, cuant., sólido de color pardo claro
	IQ-005	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,13 - 12,09 (s a, 1H), 8,50 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,32 - 4,26 (s a, 0,4H), 2,91 - 2,72 (m, 5H), 2,20 - 2,06 (m, 4H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 3H). AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 4,85 min; m/z 401,2 [M + 1] ⁺ .	48 mg, 34 %, sólido de color blanquecino

	IQ-006	AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 5,17 min; m/z 441,4 [M + 1] ⁺	84,6 mg, 46 %, sólido de color blanquecino
	IQ-008	AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 7,33 min; m/z 406,5 [M + 1] ⁺	77 mg, 75 %, sólido de color amarillo pálido
		AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,78 min; m/z 587 [M + 1] ⁺ .	130 mg, 35 %, sólido de color naranja pálido
	IQ-011	AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 4,03 min; m/z 373,5 [M + 1] ⁺ .	1,6 mg, 32 %, sólido de color blanco
	IQ-012	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,95 - 11,83 (s a, 1H), 8,48 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,94 (t a, J = 11,6 Hz, 2H), 1,69 (d a, J = 12,4 Hz, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H). AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 3,61 min; m/z 387,5 [M + 1] ⁺ .	100 mg, 11 %, sólido de color blanco
	IQ-013	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,06 - 12,02 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,39 min; m/z 341,4 [M + 1] ⁺ .	19 mg, 58 %, sólido de color rosa pálido

	IQ-014	AnalPH2_MeOH_QC (2): Rt 4,91 min; m/z 377,5 [M + 1] ⁺ .	23 mg, 71 %, sólido de color amarillo pálido
---	--------	--	--

Esquema A, Etapa D (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de 5-ciano-2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 6 (a través de desprotección de Boc)

5 1-Oxo-3-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-004)



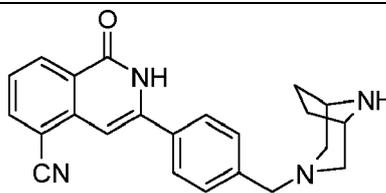
10 Se añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) a éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzoil]-piperazina-1-carboxílico y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se cargó como una suspensión de MeOH sobre una columna de SCX-2 (5 g). La columna se lavó con MeOH, EtOAc, DCM, MeCN, isohexano, Et₂O y MeOH/H₂O (1 : 1). El producto deseado se eluyó del cartucho con NH₃ 0,4 M/MeOH y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 1-oxo-3-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (10,9 mg, 9 %).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,65 (m, 2H).

20 AnalPH9_MeOH_QC (1): Rt 6,37 min; m/z 359,2 [M + 1]⁺.

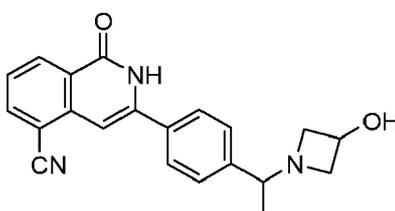
Los siguientes derivados de 5-ciano-2*H*-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 6: 5-Ciano-2*H*-isoquinolin-1-ona de la Fórmula 6

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	IQ-003	AnalPH2_MeOH_QC (1): Rt 5,64 min; m/z 371,2 [M + 1] ⁺	0,66 mg, 2 %, sólido de color crema pálido

25 Esquema A, Etapa D (Protocolo 2): Síntesis de los derivados de 5-ciano-2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 6 (a través de desprotección de TBDPS)

30 3-[4-[1-(3-Hidroxi-azetidín-1-il)-etil]-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-009)



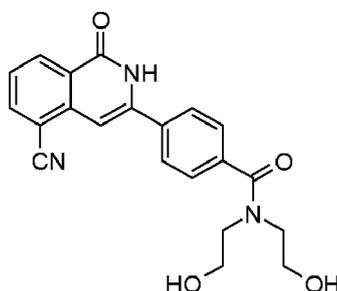
5 A 3-(4-{1-[3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-azetidín-1-il]-etil}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (130 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) y la reacción se agitó a t. a. durante 16 h. Se añadió una porción adicional de HCl 4 M/dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para dar

AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 4,91 min; m/z 346,4 [M + 1]⁺.

10 Esquema A, Etapa D (Protocolo 3): Síntesis de los derivados de 5-ciano-2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 6 (a través de desprotección de OMe)

4-(5-Ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N,N*-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida

15 (IQ-010)



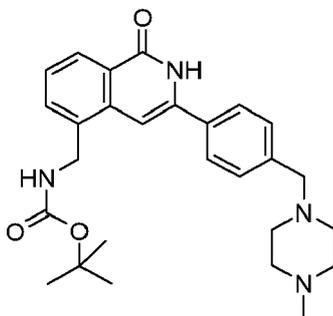
20 A una solución agitada de 4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N,N*-bis-(2-metoxi-etil)-benzamida (40 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) en una atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió tribromuro de boro (1 M en CH₂Cl₂, 2,5 ml, 2,5 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en CH₂Cl₂/H₂O (1 : 1) dando como resultado la precipitación de un sólido de color blanco. El sólido se filtró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-*N,N*-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 27 %).

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,19 - 12,11 (s a, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,52 - 3,49 (m, 2H).

30 AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 6,19 min; m/z 378,4 [M + 1]⁺.

Esquema A, Etapa E (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 7 (a través de reducción de nitrilo)

35 Éster *tert*-butílico del ácido {3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico



40 A una suspensión de 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (151 mg, 0,42 mmol) en 1 : 1 de THF/MeOH (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (138 mg, 0,63 mmol) en 1 : 1 de THF/MeOH (1 ml) y níquel Raney (suspensión al 50 % en H₂O, 2 ml). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con un balón de N₂ (x 2) a continuación se evacuó y se purgó con un balón de H₂. La mezcla de reacción se dejó en agitación a t. a. durante 16 h en una atmósfera de H₂ (2 x balones). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con MeOH y EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto

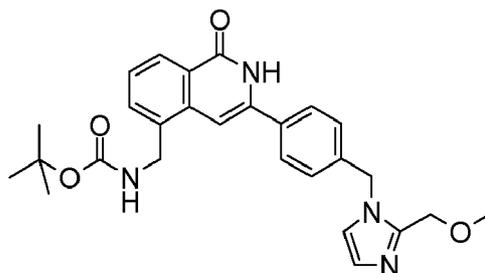
45 en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener éster *tert*-butílico del ácido {3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico en forma de un sólido de color

blanco (47 mg, 24 %).

AnalpH9_MeOH_4 min (1): Rt 2,07 min; m/z 463 [M + 1]⁺.

5 Esquema A, Etapa E (Protocolo 2): Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 7 (a través de reducción de nitrilo)

10 Éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(2-metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico



15 3-[4-(2-Metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (10 mg, 0,027 mmol), NiCl₂ (3,5 mg, 0,027 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,8 mg, 0,054 mmol) se suspendieron en 1 : 1 de THF/MeOH (0,2 ml) y se enfrió a 0 °C.

20 Se añadió borohidruro de sodio (7,15 mg, 0,189 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante 15 h. Se añadió borohidruro de sodio adicional (7,15 mg, 0,189 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante 90 min. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar éster *terc*-butílico del ácido {3-[4-(2-metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico en forma de un sólido de color blanquecino (10,5 mg, 82 %).

25 AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,19 min; m/z 475,5 [M + 1]⁺.

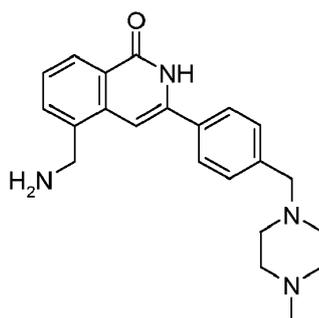
Los siguientes derivados de 2H-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 7: 2H-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 7

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
		AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,27 min; m/z 531,6 [M + 1] ⁺ .	27,4 mg, cuant., sólido de color blanquecino.

30 Esquema A, Etapa F: Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 8 (a través de desprotección de Boc)

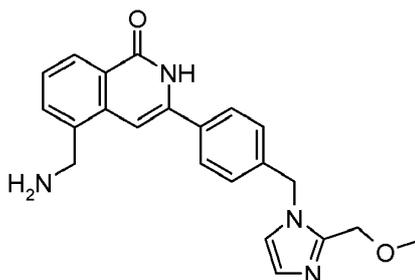
5-Aminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona



A éster *tert*-butílico del ácido {3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico (112 mg, 0,24 mmol) se añadió CH₂Cl₂/TFA 2 : 1 (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y se combinó con una muestra previa para su purificación adicional. La muestra combinada se pasó a través de un cartucho de SCX-2, lavando con MeOH (3 x volúmenes de columna) y el compuesto se eluyó del cartucho con NH₃ 0,5 M/MeOH (3 x volúmenes de columna) para dar 5-aminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]- 2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (102 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,40 min; m/z 363 [M + 1]⁺

5-Aminometil-3-[4-(2-metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona (IQ-023)



Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,105 ml, 0,421 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido {3-[4-(2-metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-carbámico (10 mg, 0,021 mmol) en metanol (0,2 ml). La reacción se agitó a t. a. durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 5-aminometil-3-[4-(2-metoximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (3,8 mg, 48 %).

AnalpH9_MeOH_QC (2): Rt 6,22 min; m/z 375,5 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

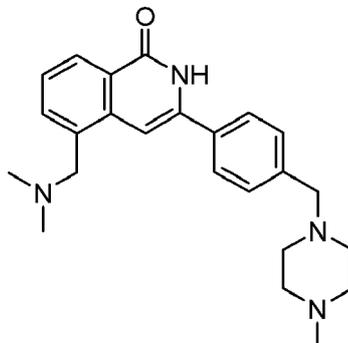
Tabla 8: 2*H*-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 8

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	IQ-022	AnalpH9_MeOH_QC (2): Rt 6,62 min; m/z 431,5 [M + 1] ⁺ .	8,3 mg, 27 % sólido de color blanco

Esquema A, Etapa G (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 9 (a través de alquilación)

5-Dimetilaminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona (IQ-024)

5



5-Aminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona (35 mg, 0,097 mmol), formaldehído (7,2 μ l, solución acuosa al 37 %, 0,097 mmol) y ácido fórmico (4,5 mg, 0,097 mmol) en DMSO (0,5 ml) se colocaron en un vial para microondas. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 180 °C, 2 min). La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 5-dimetilaminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, 36 %).

10

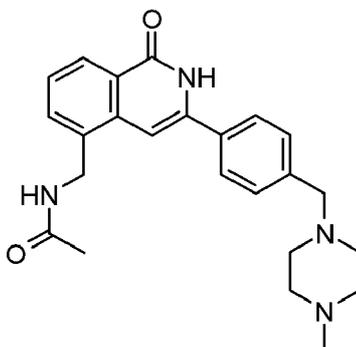
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,64 - 11,54 (s a, 1H), 8,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,53 - 2,36 (m, 8H), 2,28 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

15

AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire 1): Rt 7,32 min; m/z 391,4 $[\text{M} + 1]^+$.

20 Esquema A, Etapa G (Protocolo 2): Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 9 (a través de acetilación)

N-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-acetamida (IQ-025)



25

A 5-aminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2*H*-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,092 mmol) se añadió cloruro de acetilo (0,5 ml, 0,24 M en CH_2Cl_2 , 0,12 mmol) seguido de DIPEA (0,5 ml, 0,28 M en CH_2Cl_2 , 0,14 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N_2 y se agitó a t. a. durante 5 h. Se añadió MeOH y la mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de SCX-2 (1 g). El cartucho se lavó con MeOH (2 x volúmenes de columna). El producto deseado se eluyó de la columna con NH_3 0,5 M/MeOH (3 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener N-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-acetamida en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 75 %).

30

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,57 - 11,53 (s a, 1H), 8,40 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

35

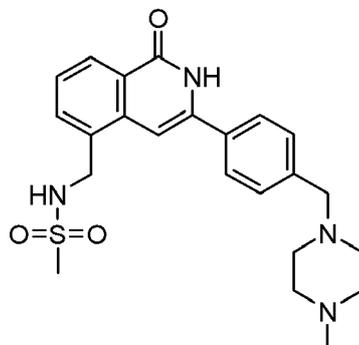
AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire): Rt 4,40 min; m/z 405,3 $[\text{M} + 1]^+$.

40

Esquema A, Etapa G (Protocolo 3): Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 9 (a través de sulfonilación)

N-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-metanosulfonamida (IQ-026)

5



10 A 5-aminometil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,092 mmol) se añadió cloruro de metano sulfonilo (0,5 ml, 0,24 M en CH₂Cl₂, 0,12 mmol) seguido de DIPEA (0,5 ml, 0,28 M en CH₂Cl₂, 0,14 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N₂ y se agitó a t. a. durante 5 h. Se añadió MeOH y la mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de SCX-2 (1 g). El cartucho se lavó con MeOH (2 x volúmenes de columna). El producto deseado se eluyó de la columna con NH₃ 0,5 M/MeOH (3 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener N-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ilmetil}-metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 39 %).

15

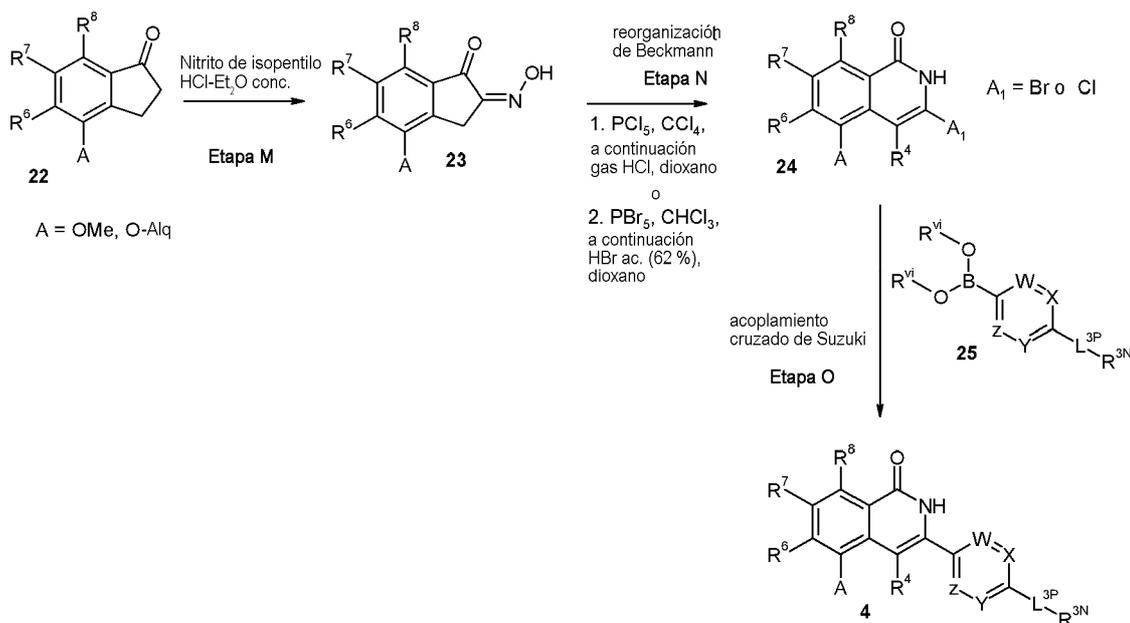
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,63 - 11,48 (s a, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H) 7,01 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,45 - 2,27 (m, 8H), 2,16 (s, 3H).

20

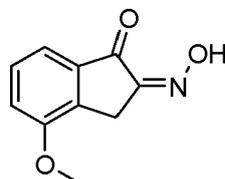
AnalpH9_MeOH_QC (Sunfire): Rt 4,59 min; m/z 441,2 [M + 1]⁺.

Síntesis de 2H-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 4

Esquema G (a través de la ruta 2)



25

Esquema G, Etapa M Síntesis de los derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona 234-Metoxi-indan-1,2-diona 2-oxima

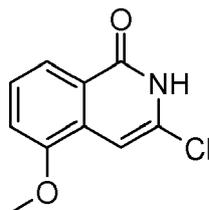
5

Una solución de 4-metoxi-indan-1-ona (5 g, 30,86 mmol) en una mezcla de éter dietílico (50 ml) y HCl ac. concentrado (50 ml) se trató con nitrito de isopentilo (2,88 g, 24,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de TLC indicó la presencia de - 10 % de material de partida sin reaccionar. Se añadió nitrito de isopentilo (0,72 g, 6,15 mmol) y se agitó a t. a. durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 4 g del producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante la recristalización en metanol para obtener 4-metoxi-indan-1,2-diona 2-oxima en forma de un sólido de color pardo (2,5 g, 42 %).
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,68 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

15 AnalpH2_MeCN_FA_7 min (XTERRA1.m): Rt 2,67 min; m/z 192,2 [M + 1] $^+$.

Esquema G, Etapa N: Síntesis de los derivados de 3-cloro-isoquinolin-1(2H)-ona de la fórmula 243-Cloro-5-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona

20

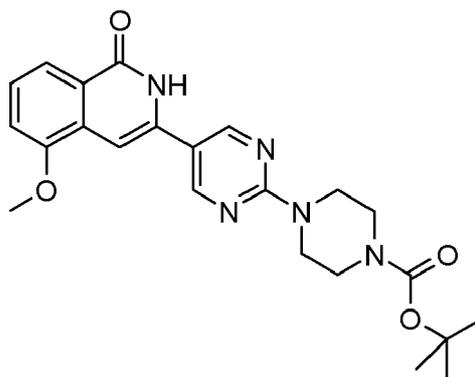


A una solución del compuesto 4-metoxi-indan-1,2-diona 2-oxima (2,5 g, 13,08 mmol) en CCl_4 seco (250 ml) se añadió PCl_5 (4,08 g, 19,63 mmol) y se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el CCl_4 y POCl_3 a presión reducida. El residuo se redisolvió en 1,4-dioxano seco (250 ml), se enfrió a 0 °C y se pasó gas HCl seco a través de la solución hasta la saturación y la reacción se dejó agitar a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a t. a. y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O (50 ml), solución de NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El compuesto en bruto se lavó con cloroformo (2 x 25 ml), éter dietílico (25 ml) y n-pentano (25 ml) para dar 3-cloro-5-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg, 33 %).
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,34 (s a, NH, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H).

35 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,62 min; m/z 210,1 [M + 1] $^+$.

Esquema G, Etapa O: Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 4 (a través de acoplamiento cruzado de Suzuki)Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazina-1-carboxílico

40

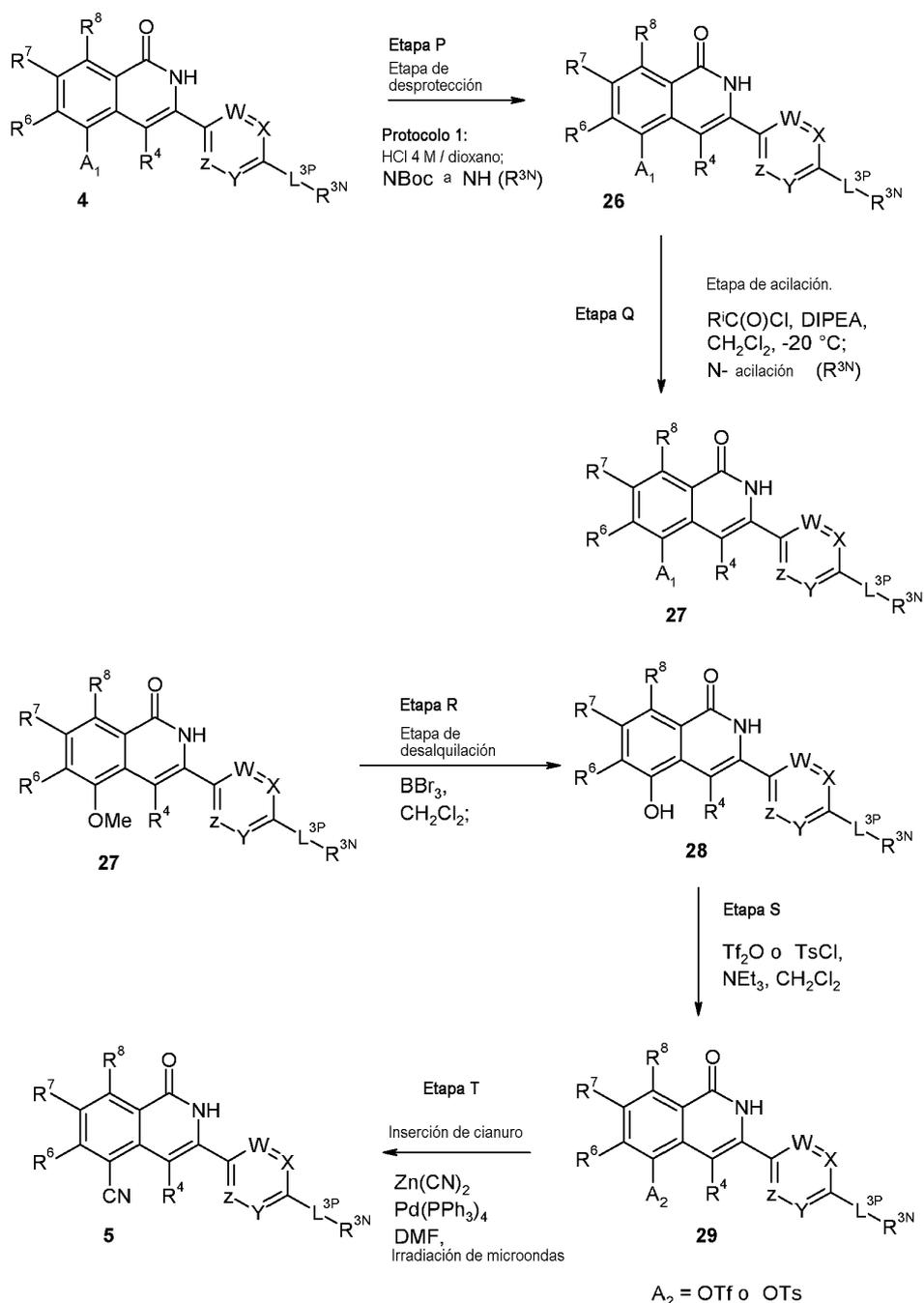


3-Cloro-5-metoxi-2*H*-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,48 mmol), éster de pinacol del ácido 2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidina-5-borónico (280 mg, 0,72 mmol), K₂CO₃ (132 mg, 0,96 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (complejo 1 : 1 con CH₂Cl₂) (36 mg, 0,044 mmol) en DME/EtOH/H₂O 4 : 1 : 1 (2,5 ml) se añadieron a un vial para microondas y la mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 120 °C, 120 min). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se pasó a través de un cartucho de tior (Silylcycle 1 g, 6 ml) eluyendo con CH₂Cl₂, seguido de MeOH. Las fracciones orgánicas se concentraron al vacío para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(5-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color pardo (210 mg, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,28 min; m/z 438 [M + 1]⁺.

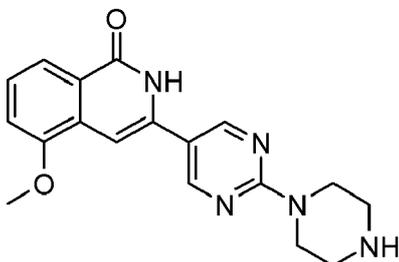
Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 5

Esquema H (continuación de la ruta 2)



Esquema H, Etapa P: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula **26** (a través de desprotección)

5-Metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona



5

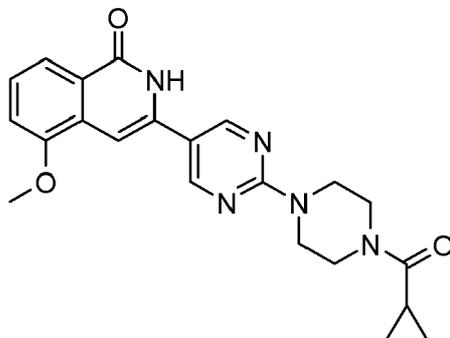
A éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(5-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazina-1-carboxílico (210 mg, 0,48 mmol) se añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se disolvió en MeOH : DMSO (4 : 1) y se pasó a través de un cartucho de SCX-2 (2 g), lavando las impurezas con MeOH, CH₂Cl₂ y MeCN, eluyendo a continuación el producto deseado con NH₃ al 10 %/MeOH. Las fracciones orgánicas se concentraron al vacío para dar 5-metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino (183 mg, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,65 min; m/z 338 [M + 1]⁺.

Esquema H, Etapa Q: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula **27** (a través de N-acetilación)

3-[2-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-metoxi-2*H*-isoquinolin-1-ona

20

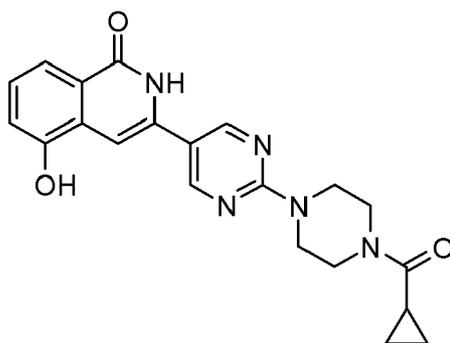


25 Se añadió cloruro de ciclopropilcarbonilo (43 μl, 0,48 mmol) a una solución agitada de 5-metoxi-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona (183 mg, 0,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (113 μl, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -20 °C y se dejó agitar durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-metoxi-2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 26 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 8,09 min; m/z 406 [M + 1]⁺.

Esquema H, Etapa R: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula **28** (a través de desalquilación)

3-[2-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona



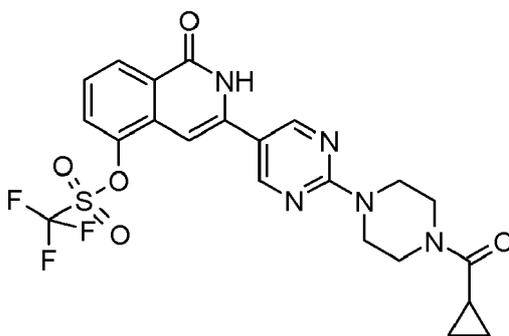
35

A una solución agitada de 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-metoxi-2*H*-isoquinolin-1-ona (56 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en una atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió tribromuro de boro (1 M en CH₂Cl₂, 2,0 ml, 2,0 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (60 mg, cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 6,85 min; m/z 392 [M + 1]⁺.

10 Esquema H, Etapa S: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 29

Éster 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

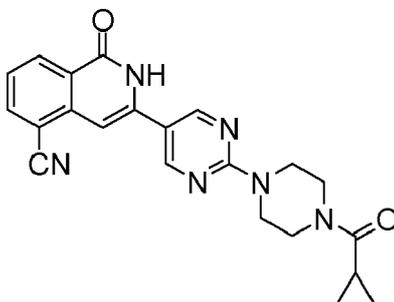


15 A una solución agitada de 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona (105 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió Et₃N (74 μl, 0,54 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (40 μl, 0,24 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (sat, 2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (1 M, 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener éster 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico en forma de un sólido de color blanquecino (140 mg, cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,13 min; m/z 524 [M + 1]⁺.

Esquema H, Etapa T: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 5 (a través de una inserción de cianuro)

30 3-[2-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-007)



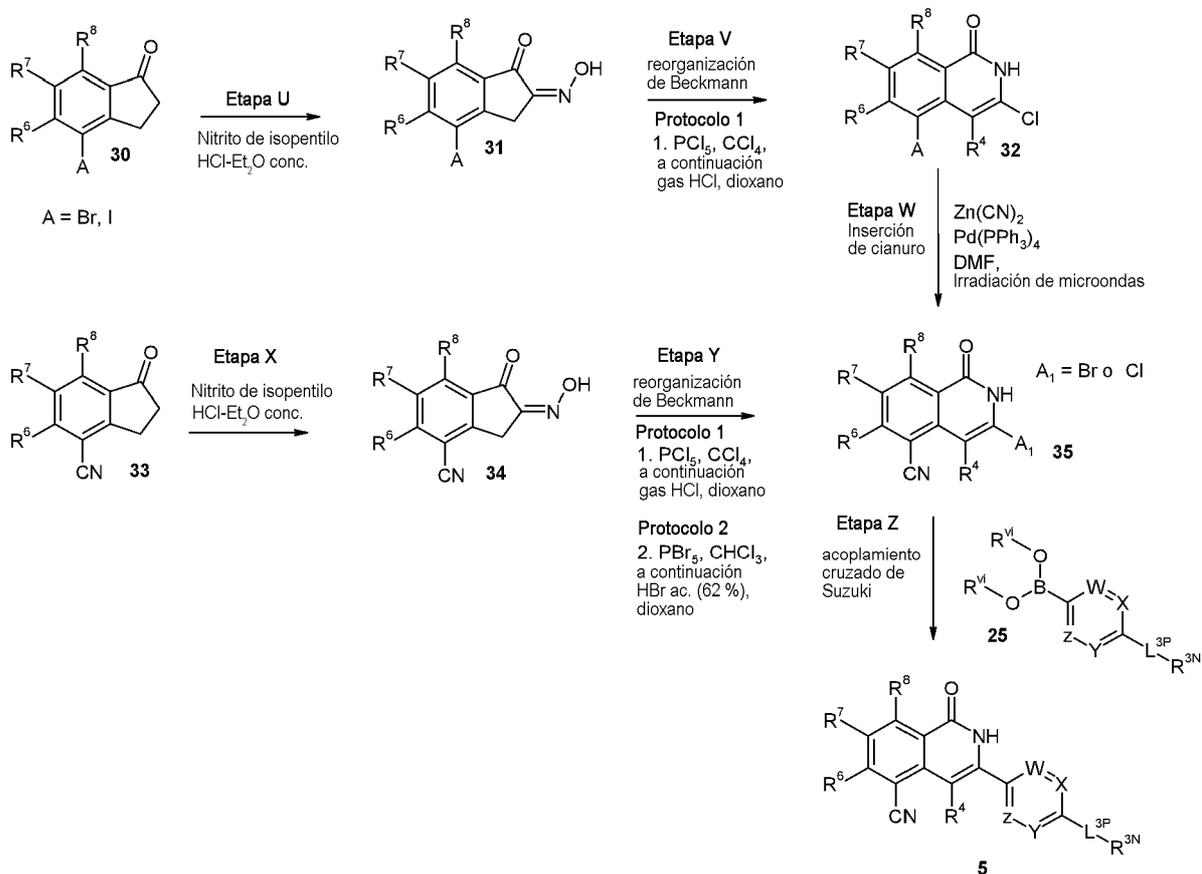
35 Éster 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-5-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (140 mg, 0,27 mmol), cianuro de cinc (38 mg, 0,32 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31 mg, 0,027 mmol) se agitaron en DMF (2,5 ml) y se desgasificaron con N₂ y se irradiaron usando un microondas (300 W, 180 °C, 30 min). La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de tior (Silicycle 1 g, 6 ml) eluyendo con MeOH. Las fracciones orgánicas se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 3-[2-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 4 %).

AnalpH2_MeOH_QC (1): Rt 7,72 min; m/z 401 [M + 1]⁺

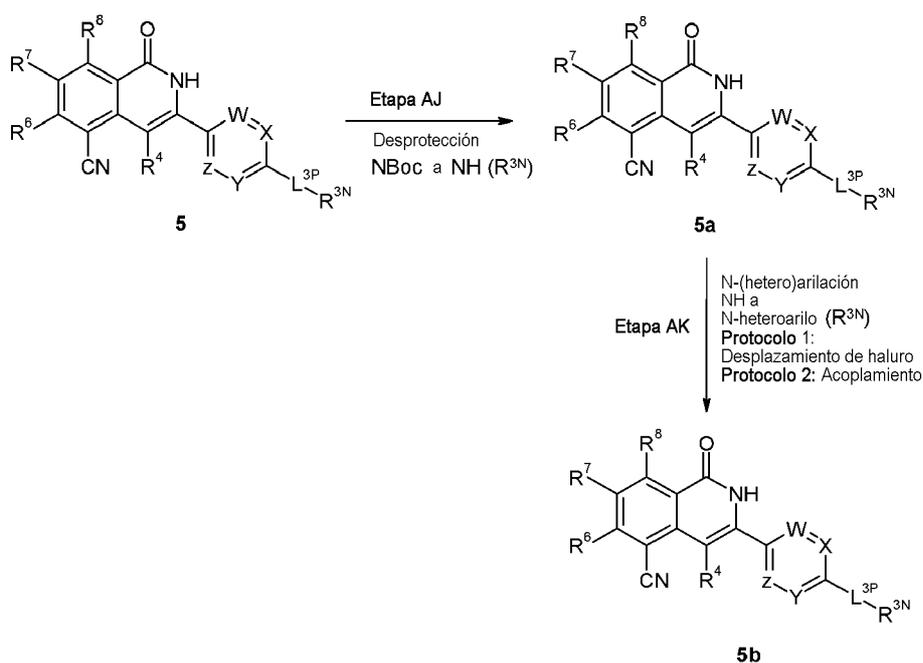
45

Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la Fórmula 5, 5a y 5b (a través de la Ruta 2a)

Esquema I-(a)

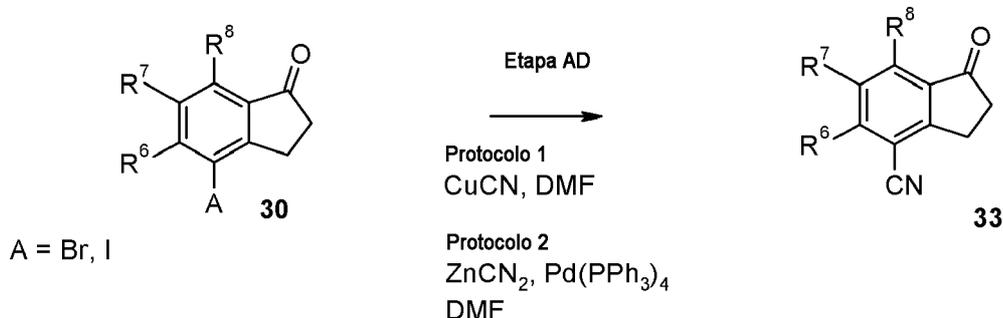


Esquema I-(b)



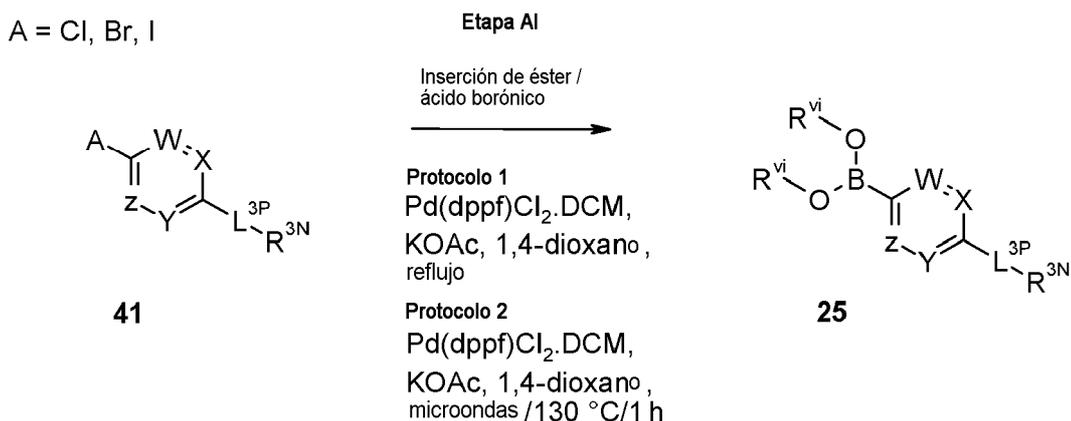
Síntesis de los derivados de indanona de la Fórmula **33** (requeridos para la Etapa X, Esquema I)

Esquema IA



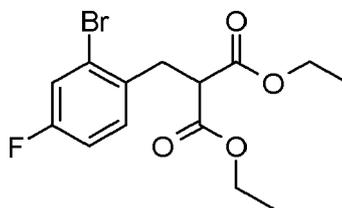
5 Síntesis de los derivados de éster/ácido borónico de la Fórmula **25** (requeridos para la Etapa Z, Esquema I)

Esquema IB

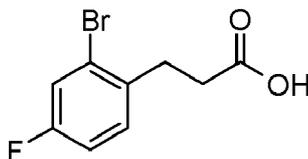


10 Síntesis de los derivados de indanona **30** requeridos para la Etapa U, Esquema I

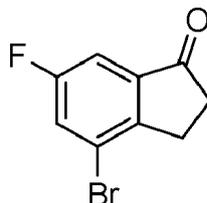
Éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-bencil)-malónico



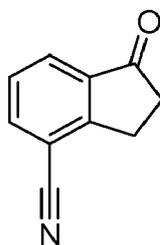
- 15 Una solución de malonato de dietilo (8,49 ml, 55,97 mmol) en dimetoxietano (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (2,23 g, 55,97 mmol) en dimetoxietano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1,5 h, a continuación se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 2-bromo-1-(bromometil)-4-fluorobenceno (10 g, 37,31 mmol) en dimetoxietano (20 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se concentró al vacío. El residuo resultante se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pet-éter y aumentando la polaridad a EtOAc al 6 %/pet-éter para obtener éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-bencil)-malónico en forma de un aceite incoloro (7 g, 54 %).
- 20 R_f: 0,4 (EtOAc al 20 %/pet-éter).
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 3,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 6H).

Ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

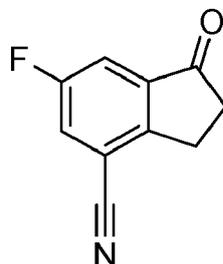
- 5 A una mezcla de éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-bencil)-malónico (2,1 g, 6,07 mmol) y agua (14 ml) se añadió hidróxido de potasio (0,68 g, 12,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y el etanol se retiró al vacío. El residuo acuoso se enfrió a 0 °C, se acidificó con H₂SO₄ conc., y se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico en forma
- 10 de un sólido de color blanquecino (0,5 g, 33 %).
R_f: 0,2 (EtOAc al 30 %/pet-éter).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,26 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H).

15 4-Bromo-6-fluoro-indan-1-ona

- 20 A una solución de ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (5,6 g, 22,67 mmol) en CH₂Cl₂ (56 ml) se añadió cloruro de oxalilo (4,13 ml, 48,18 mmol) a 0 °C y se dejó agitar a t. a. durante 18 h. El cloruro de oxalilo en exceso se retiró al vacío para dar el cloruro de ácido en forma de un semisólido. El cloruro de ácido se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se añadió a una suspensión de AlCl₃ anhidro (3,77 g, 28,340 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido de sodio 0,1 M y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 4-bromo-6-fluoro-indan-1-ona en
- 25 forma de un sólido de color blanquecino (4,1 g, 78 %).
R_f: 0,5 (EtOAc al 10 %/pet-éter).
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 2H).

30 Esquema IA, Etapa AD (Protocolo 1): Síntesis del derivado de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona **33**1-Oxo-indan-4-carbonitrilo

- 35 A una solución de 4-bromo-1-indanona (10 g, 47,37 mmol) en DMF (100 ml) se añadió CuCN (12,72 g, 142,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua helada (3 × 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con
- 40 salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 - 20 %/pet. éter para dar 1-oxo-indan-4-carbonitrilo (4,5 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.
R_f: 0,6 (EtOAc al 30 %/pet. éter).
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 4,4, 3,6 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 2H).
- 45

Esquema IA, Etapa AD (Protocolo 2): Síntesis del derivado de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **33**6-Fluoro-1-oxo-indan-4-carbonitrilo

5

Una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-indan-1-ona (50 mg, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) se desgasificó con argón. Se añadieron $Zn(CN)_2$ (51 mg, 0,44 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,010 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 150 °C, 30 min) y a continuación se diluyó con éter dietílico (60 ml) y se lavó con agua helada (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó, se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y eluyendo con pet-éter y aumentando la polaridad a EtOAc al 10%/pet-éter para obtener 6-fluoro-1-oxo-indan-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 52 %).

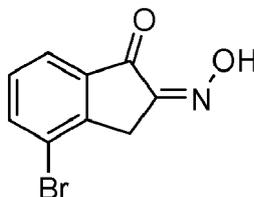
10

R_f: 0,4 (EtOAc al 20 %/pet-éter).

15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 - 7,60 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 2H).Esquema I, Etapa U y X: Síntesis de los derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **31 y 34**4-Bromo-indan-1,2-diona 2-oxima

20



A una solución agitada de 4-bromo-1-indanona (2,0 g, 9,48 mmol) en una mezcla de éter dietílico (20 ml) y HCl concentrado (32 %, 20 ml) se añadió nitrito de isopentilo (1,16 ml, 8,62 mmol) y se agitó a t. a. durante 3 h, después de lo anterior, una alícuota adicional de nitrito de isopentilo (116 µl, 0,862 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 2,5 h más. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter (4 x 20 ml) seguido de pentano (4 x 20 ml) para obtener 4-bromoindan-1,2-diona-2-oxima en forma de un sólido de color amarillo (1,40 g, 62 %).

25

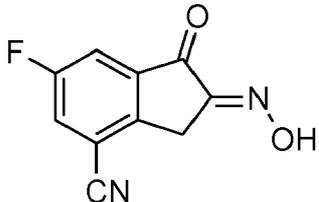
AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,82 min; m/z 240,2 [M + 1]⁺.

30

Los siguientes derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **31 y 34** se preparan usando procedimientos análogos.

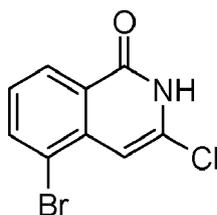
Tabla 9: Derivados de 2-(hidroxiimino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona de la fórmula **31 y 34**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
		AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,07 min; m/z 187,3 [M + 1] ⁺	166 mg, 61 %, sólido de color rosa pálido.

	<p>RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,00 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 1H), 3,09 (s, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeCN_FA_5 min (1): Rt 2,01 min; m/z 203,1 $[\text{M}-1]^+$</p>	<p>1,45 g, 95 %, sólido de color blanquecino.</p>
---	--	---

Esquema I, Etapa V e Y (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de 3-cloro-isoquinolin-1(2H)-ona de la fórmula **32 y 35**

5 5-Bromo-3-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



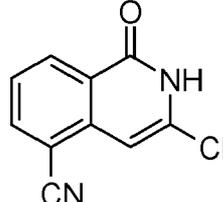
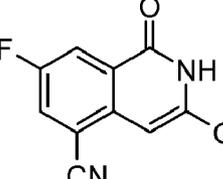
10 A una solución de 4-bromoindan-1,2-diona-2-oxima (1,40 g, 5,83 mmol) en CHCl_3 (80 ml) se añadió PCl_5 (1,82 g, 8,75 mmol) y se agitó a t. a. durante 16 h, después de lo anterior se añadió una porción adicional de PCl_5 (121 mg, 0,583 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en HCl 4 M/dioxano (100 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de NaHCO_3 saturado (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se lavó con éter dietílico (3 x 10 ml), *n*-pentano (3 x 10 ml) y se secó al vacío para obtener 5-bromo-3-cloro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (681 mg, 45 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,64 (s a, 1H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H).

20 AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 3,21 min; m/z 258,8 $[\text{M} + 1]^+$

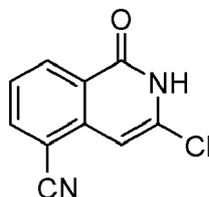
Los siguientes derivados de 2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona **32 y 35** se preparan usando procedimientos análogos.

25 Tabla 10: Derivados de 2-(hidroxiimino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona de la fórmula **32 y 35**

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
		<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,84 (s a, 1H), 8,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,50 min; m/z 205,1 $[\text{M} + 1]^+$.</p>	<p>130 mg, 58 %, sólido de color amarillo.</p>
		<p>RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,05 - 12,60 (s a, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 6,70 (s, 1H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,72 min; m/z 221,0 $[\text{M}-$</p>	<p>1,15 g, 73 %, sólido de color pardo claro.</p>

Esquema I, Etapa W: Síntesis alternativa de los derivados de 5-nitrilo-3-cloro-isoquinolin-1(2*H*)-ona de la fórmula 35

3-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo



5

Una mezcla de 5-bromo-3-cloro-2*H*-isoquinolin-1-ona (650 mg, 2,51 mmol), cianuro de cinc (236 mg, 2,01 mmol) y tetraquis(trifenilfosfinapaladio (0)) (172 mg, 0,149 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con N₂ durante 10 min y a continuación se calentó en el microondas a 100 °C - 110 °C durante 3 h. Una alícuota adicional de cianuro de cinc (58,7 mg, 0,502 mmol) y tetraquis(trifenilfosfinapaladio (0)) (146 mg, 0,126 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y esto se purgó con N₂ durante 10 min y a continuación se calentó en el microondas a 120 °C - 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a continuación a través de un cartucho de Si-tiol (2 g) y la columna se lavó con MeOH (4 x volúmenes de columna). El disolvente se concentró al vacío y el sólido en bruto se trituró con CH₂Cl₂ a continuación se purificó por HPLC preparativa de fase inversa - MS para obtener 3-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (129 mg, 25 %).

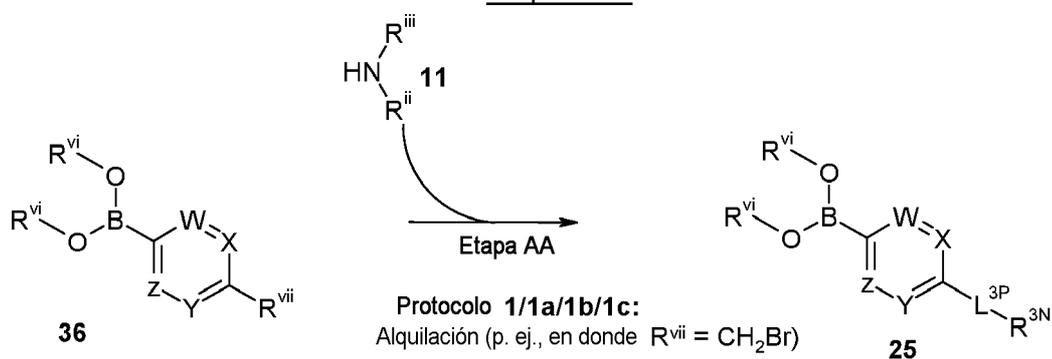
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,84 (s a, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H).

AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,54 min; m/z 205,3 [M + 1]⁺.

20

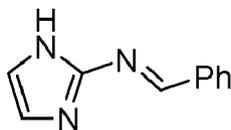
Síntesis de los productos intermedios de éster/ácido borónico 25 (requeridos para la Etapa Z, Esquema I)

Esquema J



25 Síntesis de un ejemplo de amina de la fórmula 11 (requerida para la Etapa AA, Esquema J)

(1*H*-imidazol-2-il)-[1-fenil-met-(*E*)-ilidenol-amina]



30

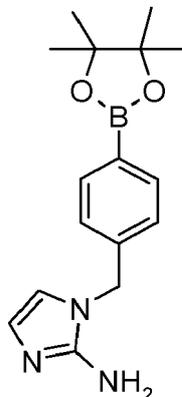
Sulfato de 2-aminoimidazol (1,0 g, 3,8 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml) y benzaldehído (0,5 ml, 4,9 mmol), Ti(O*i*Pr)₄ (1,7 ml, 6,1 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,76 mmol) se añadieron de forma secuencial y la reacción se agitó a t. a. durante 72 h. El disolvente se retiró, se añadió EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), la mezcla se filtró y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró para dar (1*H*-imidazol-2-il)-[1-fenil-met-(*E*)-ilidenol-amina en forma de un sólido de color amarillo (476 mg, 73 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Esquema J, Etapa AA (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de éster aril borónico de la Fórmula **25** (a través de alquilación)

1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1*H*-imidazol-2-ilamina

5



Éster de pinacol del ácido 4-bromometil fenil borónico (511 mg, 1,86 mmol), (1*H*-imidazol-2-il)-[1-fenilmet-(*E*)-ilideno]-amina (476 mg, 2,78 mmol), K₂CO₃ (384 mg, 2,78 mmol), KI (15 mg, 0,09 mmol) y acetona (17 ml) se combinaron y se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se retiró y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se agitó con HCl 2 M (10 ml) durante 90 minutos. Después de este tiempo, la reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). No se recuperó producto alguno mediante extracción. El producto se extrajo de la parte acuosa usando una columna Biotage Isolute 103 para dar 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1*H*-imidazol-2-ilamina en forma de un aceite de color pardo (70 mg, 17 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

15

AnalPH2_MeOH_4 min (2): Rt 1,99 min; m/z 300 [M + 1]⁺; Rt 0,40 min; m/z 218 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).

20

Los siguientes derivados de éster borónico o ácido aril borónico **25** se preparan usando procedimientos análogos.

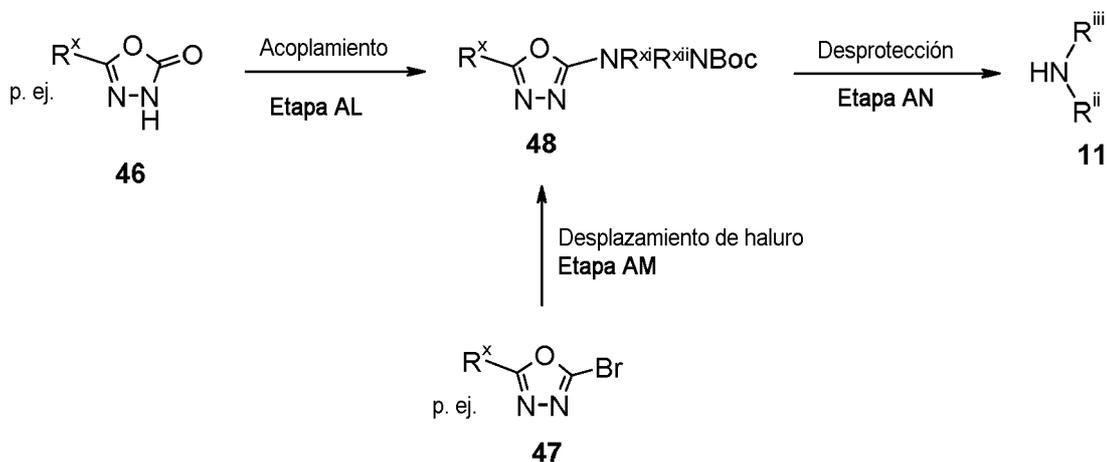
Tabla 11: Derivados de éster borónico o ácido aril borónico de la Fórmula **25**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalPH2_MeOH_4 min (2): Rt 1,89 min; m/z 315 [M + 1]⁺; Rt 0,34 min; m/z 233 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>435 mg, 82 %, polvo de color blanco</p>

25

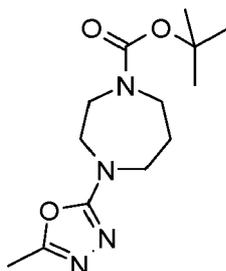
Síntesis de aminas de la fórmula 11 (requeridas para la Etapa AA, Esquema J)

Esquema Q



5 Síntesis de aminas de la fórmula 48 (Etapa AL, a través de acoplamiento)

Éster *terc*-butilíco del ácido 4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano-1-carboxílico

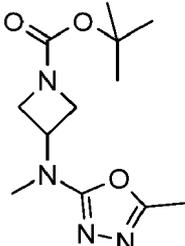
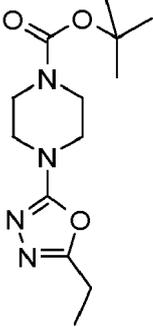


10 A una solución de carboxilato de *terc*-butil-1-homopiperazina (1,00 g, 5,00 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2[3H]ona (250 mg, 2,50 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (871 μ l, 5,00 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio (1,22 g, 2,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4 anhidro), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0 - 5 %/DCM para obtener éster *terc*-butilíco del ácido 4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano-1-carboxílico (500 mg, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,59 min; m/z 283,3 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de oxadiazol se preparan usando procedimientos análogos.

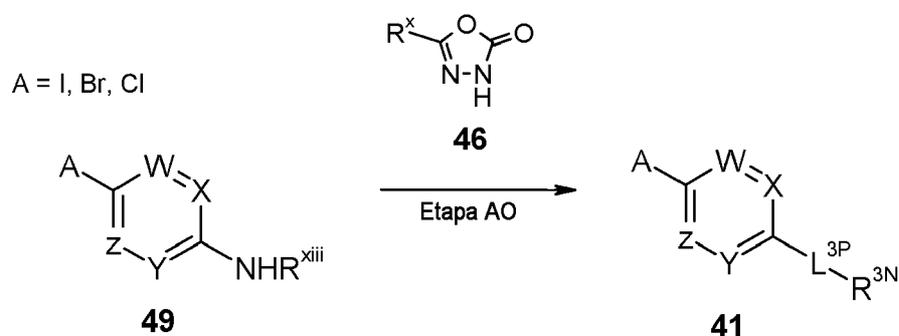
Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	AnalpH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,80 min; m/z 283,3 [M + 1] ⁺	282 mg, cuant., aceite de color amarillo

	<p>AnalpH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,61 min; m/z 269,3 [M + 1]⁺</p>	<p>305 mg, 57 %, aceite de color amarillo</p>
	<p>AnalpH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,85 min; m/z 283,3 [M + 1]⁺</p>	<p>141 mg, cuant., semisólido de color naranja</p>

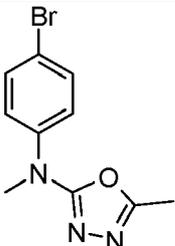
Este método también se usó para preparar haluros de arilo de la fórmula **41** (usando procedimientos análogos) a través del Esquema R.

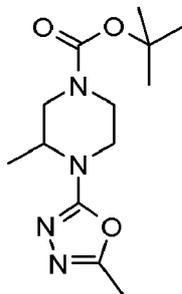
5 Síntesis de haluros de arilo de la fórmula **41** (requeridos para la Etapa AI)

Esquema R



en donde R^{xiii} = H o alquilo pequeño

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalpH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,95 min; m/z 282,1, 284,1 [M + 1]⁺</p>	<p>112 mg, 66 %, aceite de color naranja</p>

Síntesis de aminas de la fórmula 48 (Etapa AM, a través de desplazamiento de haluro)Éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico

5

Una mezcla de 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (81,5 mg, 0,50 mmol), 4-N-Boc-2-metilpiperazina (100 mg, 0,50 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (42,0 mg, 0,50 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo en bruto que se precipitó con MeOH al 10 %/DCM se añadió. La suspensión resultante se filtró y se lavó con MeOH al 10 %/DCM. El filtrado se concentró para dar éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)piperazina-1-carboxílico (138 mg, 98 %) como una goma de color pardo claro.

10

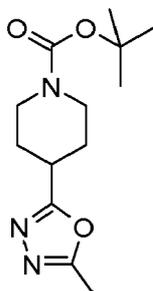
AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,78 min; m/z 283,3 [M + 1]⁺.

15

Los siguientes derivados de oxadiazol se preparan usando procedimientos análogos.

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalPH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,90 min; m/z 297,3 [M + 1]⁺</p>	<p>143 mg, 97 %, sólido de color blanco</p>
	<p>AnalPH2_Me OH_4 min (1): Rt 2,93 min; m/z 297,3 [M + 1]⁺</p>	<p>207 mg, cuant., goma de color naranja</p>

20

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

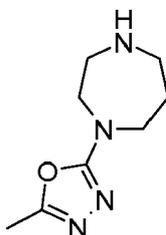
A una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbohidrazida (967 mg, 3,97 mmol) en THF (4,3 ml) se añadió N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (872 μ l, 5,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se disolvió en tolueno anhidro (4,3 ml) y se añadió ácido *para*-tolueno sulfónico (42 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche (18 h). La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (25 ml) y NaHCO₃ saturado (25 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente seguido de una pasada a través de un cartucho de separación de fase. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró con éter dietílico seguido de isohexano para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (924 mg, 87 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,18 - 4,02 (s a, 2H), 3,06 - 2,87 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,75 min; m/z 268,2 [M + 1]⁺.

15 Síntesis de aminas de la fórmula 11 (requeridas para la Etapa AA, Esquema J) Etapa AN, a través de desprotección de Boc

4-(5-Metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano

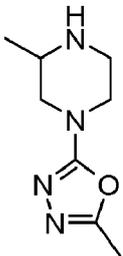
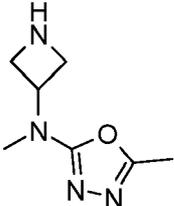


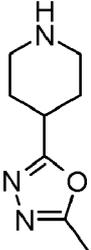
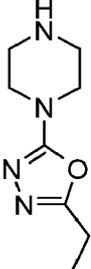
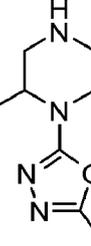
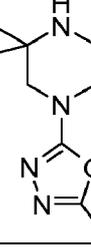
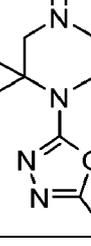
A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano-1-carboxílico (480 mg, 1,70 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió TFA (2 ml, 26,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se co-evaporó adicionalmente con MeOH (3 x 5 ml). El residuo en bruto se pasó a través de un cartucho de SCX-2 (5 g) eluyendo con MeOH (4 x volúmenes de columna). El producto se eluyó de la columna usando NH₃ 0,5 M/MeOH (4 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío para dar 4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano (260 mg, 84 %) en forma de un aceite de color naranja.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,78 - 1,73 (m, 2H).

AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,47 min; m/z 183,2 [M + 1]⁺.

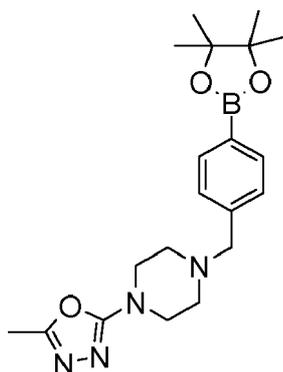
Las siguientes aminas 11 se preparan usando procedimientos análogos.

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,67 min; m/z 183,2 [M + 1] ⁺	160 mg, 31 %, aceite de color amarillo
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,21 min; m/z 169,2 [M + 1] ⁺	145 mg, 77 %, aceite de color naranja

	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 0,26 min; m/z 168,2 [M + 1] ⁺ , Rt 0,31 min; m/z 168,2 [M + 1] ⁺	536 mg, 93 %, sólido de color blanquecino
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,75 min; m/z 183,3 [M + 1] ⁺	84,4 mg, 93 %, sólido de color pardo claro
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,61 min; m/z 183,3 [M + 1] ⁺	89,1 mg, cuant., goma de color pardo
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,82 min; m/z 197,3 [M + 1] ⁺	81,4 mg, cuant., aceite incoloro
	AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,90 min; m/z 197,3 [M + 1] ⁺	239 mg, cuant., goma de color amarillo

Esquema J, Etapa AA (Protocolo 1a): Síntesis de los derivados de éster aril borónico de la Fórmula 25 (a través de alquilación)

1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperazina



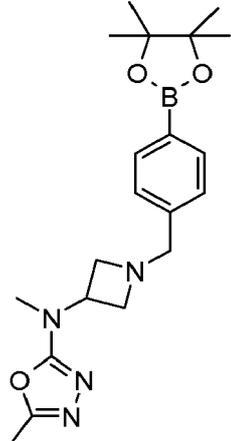
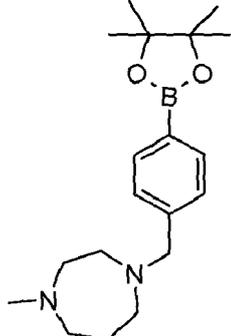
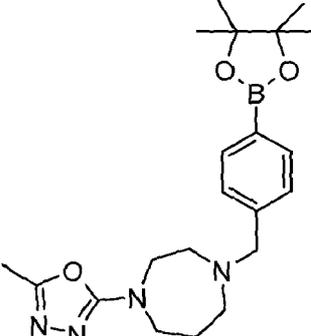
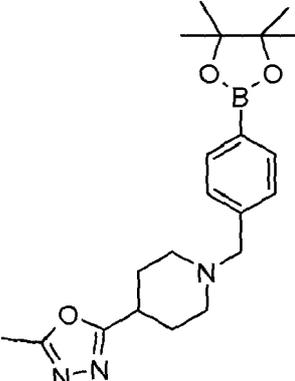
5 A 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (259 mg, 0,87 mmol) y clorhidrato de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina (250 mg, 1,22 mmol) se añadió THF (6 ml), DMF (0,5 ml) y trietilamina (484 μ l, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se suspendió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó usando un cartucho de separación de fases. La capa ac. se lavó con una segunda porción de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un segundo cartucho de separación de fase y el disolvente se retiró al vacío para dar 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-piperazina como un aceite de color naranja oscuro (298 mg, 89 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

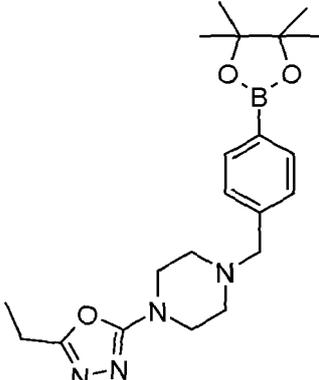
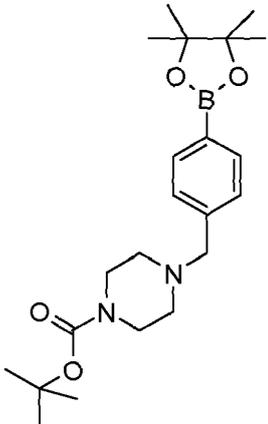
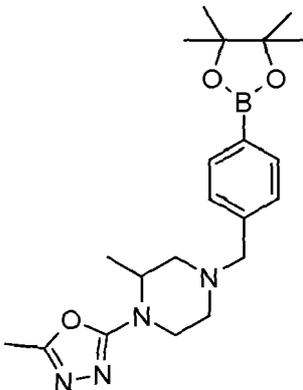
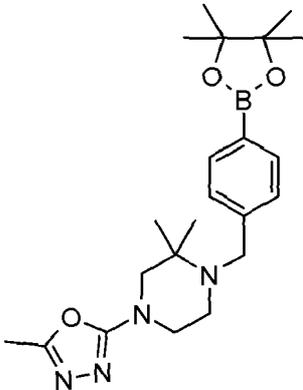
10 AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,18 min; m/z 385,5 $[\text{M} + 1]^+$; Rt 1,06 min; m/z 303 $[\text{M} + 1]^+$ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).

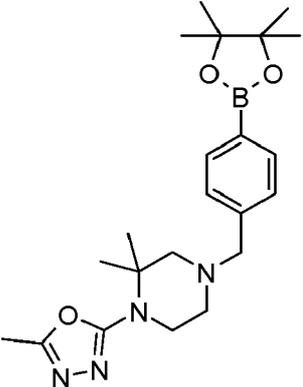
15 Los siguientes derivados de éster borónico o ácido aril borónico **25** se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 12: Derivados de éster borónico o ácido aril borónico de la Fórmula **25**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,58 min; m/z 413 $[\text{M} + 1]^+$; Rt 1,42 min; m/z 331 $[\text{M} + 1]^+$ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).	310 mg, 98 %, aceite de color amarillo
	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,23 min; m/z 399,3 $[\text{M} + 1]^+$; Rt: 2,00; m/z 317,3 $[\text{M} + 1]^+$ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).	205 mg, 72 %, aceite de color naranja oscuro

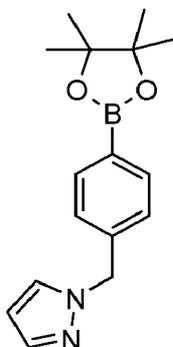
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,95 min; m/z 385,3 [M + 1]⁺; Rt: 1,05; m/z 303,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>185 mg, 58 %, aceite de color naranja</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,54 min; m/z 331,4 [M + 1]⁺; Rt: 0,38; m/z 249,4 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>353 mg, 54 %, sólido de color blanquecino</p>
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 4H), 2,73 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,94 min; m/z 399,3 [M + 1]⁺; Rt: 0,99; m/z 317,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>323 mg, 68 %, aceite de color amarillo pálido</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,92 min; m/z 384,2 [M + 1]⁺.</p>	<p>215 mg, cuant., goma de color naranja</p>

	<p>AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 3,46 min; m/z 399,3 [M + 1]⁺; Rt: 2,67; m/z 317,2 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>184 mg, cuant., semisólido de color blanquecino</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,56 min; m/z 403,2 [M + 1]⁺; Rt: 1,57 m/z 321,2 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>600 mg, 99 %, sólido de color blanco</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,62 min; m/z 399,3 [M + 1]⁺; Rt: 2,00 m/z 317,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>191 mg, 98 %, sólido de color pardo claro</p>
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,28 min; m/z 413,3 [M + 1]⁺; Rt: 1,18 m/z 331,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>171 mg, cuant., sólido de color amarillo claro</p>

	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,00 min; m/z 413,3 [M + 1]⁺; Rt: 1,47 m/z 331,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>239 mg, cuant., aceite de color amarillo claro</p>
---	--	---

Esquema J, Etapa AA (Protocolo 1b): Síntesis de los derivados de éster aril borónico de la Fórmula 25 (a través de alquilación)

5 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-pirazol

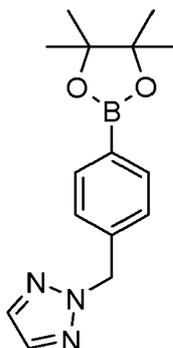


10 Se añadió pirazol (114 mg, 1,68 mmol) a una suspensión agitada de *tert*-butóxido de potasio (227 mg, 2,02 mmol) y 18-corona-6-éter (44,4 mg, 0,168 mmol) en éter dietílico (5 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Una solución de éster de pinacol del ácido 4-bromometil fenil borónico (500 mg, 1,68 mmol) en éter dietílico (5 ml) se añadió a la mezcla seguido de agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 - 10 %/iso-hexano para dar 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanquecino (437 mg, 36 %).

AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 3,22 min; m/z 285,4 [M + 1]⁺.

20 Esquema J, Etapa AA (Protocolo 1c): Síntesis de los derivados de éster aril borónico de la Fórmula 25 (a través de alquilación)

Éster de pinacol del ácido 4-[1,2,3]Triazol-2-ilmetil-borónico



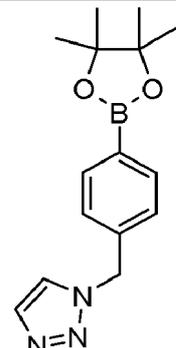
25 2H-[1,2,3]Triazol (150 mg, 2,17 mmol) se disolvió en DMF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (104 mg, 2,6 mmol) a la solución y la reacción se agitó a t. a. durante 10 minutos. Una solución de 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (774 mg, 2,6 mmol) en DMF

5 (4 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y a continuación se dejó enfriar a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CHCl₃/PrOH (3 : 1, 3 x 20 ml). Los extractos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho de Si 10 g. La elución con EtOAc al 20 %/isohexano dio 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-[1,2,3] triazol en forma de un sólido de color blanquecino (156 mg, 25,2 %).

AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,25 min; m/z 286,2 [M + 1]⁺.

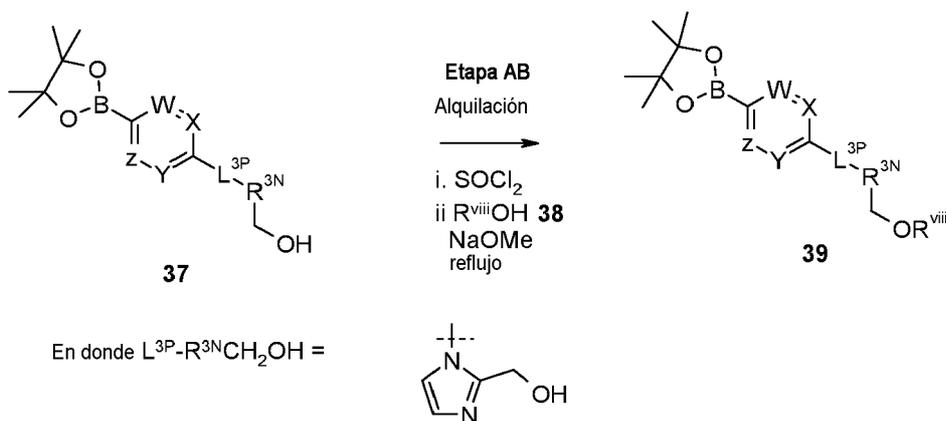
10 Los siguientes derivados de éster borónico o ácido aril borónico **25** se preparan usando procedimientos análogos.

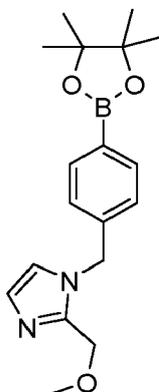
Tabla 14: Derivados de éster borónico o ácido aril borónico de la Fórmula **25**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalPH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,99 min; m/z 286,2 [M + 1]⁺; Rt 1,65 min; m/z 204,2 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).</p>	<p>261,9 mg, 42,3 %, sólido de color blanquecino.</p>

15 Síntesis de los productos intermedios de éster/ácido borónico **25** de la Fórmula **39** (requeridos para la Etapa Z, Esquema I)

Esquema K



Esquema K Etapa AB: Formación de éter a partir del alcohol 372-Metoximetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol

5

{1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol-2-il}-metanol (130 mg, 0,41 mmol) se disolvió en SOCl₂ (2 ml) y la reacción se agitó a t. a. durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y NaOMe (20 mg) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró para dar 2-metoximetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol (50 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

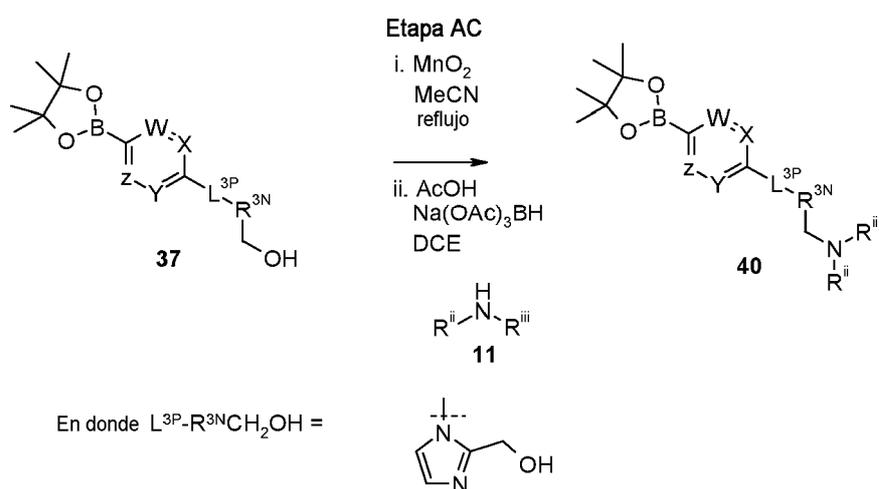
10

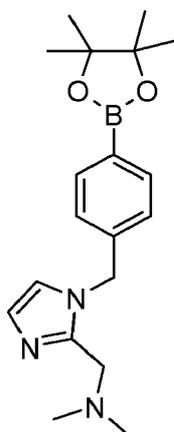
15

AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 2,13 min; m/z 329 [M + 1]⁺; Rt 0,46 min; m/z 247 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico).

Síntesis de los productos intermedios de éster/ácido borónico 25 de la Fórmula 40 (requeridos para la Etapa Z, Esquema I)

20

Esquema LEsquema L Etapa AC: Oxidación del alcohol 37 seguido de aminación reductora25 Dimetil-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol-2-ilmetil}-amina

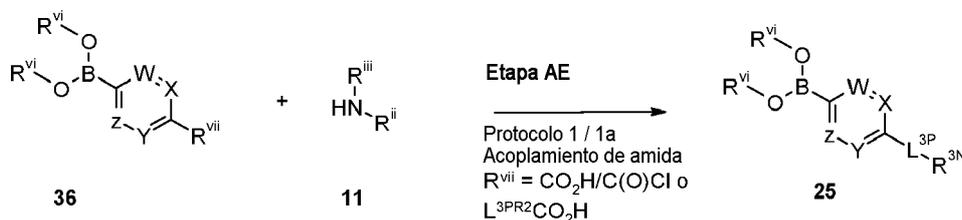


5 {1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol-2-il}-metanol (190 mg, 0,61 mmol) se disolvió en MeCN (5 ml), se añadió MnO₂ (263 mg, 3,03 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se filtró a través de celite, lavando con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró, el residuo se disolvió en DCE y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (99 mg, 1,22 mmol), AcOH (70 ul, 1,22 mmol) y NaBH(OAc)₃ (259 mg, 1,22 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por SCX-2 para dar dimetil-
10 {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-imidazol-2-ilmetil}-amina como (83 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

AnalpH2_MeOH_4 min (2): Rt 0,78 min; m/z 260 [M + 1]⁺.

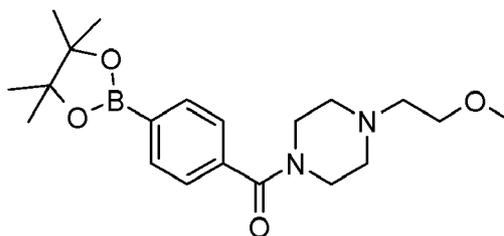
Síntesis de los productos intermedios de éster/ácido borónico 25 (requeridos para la Etapa Z, Esquema I)

Esquema M



15 Esquema M, Etapa AE (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de éster/ácido borónico de la fórmula 25 (a través de acoplamiento de amida)

20 [4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona



25 A una suspensión agitada de éster de pinacol del ácido 4-carboxil fenil borónico (1,5 g, 6,05 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió DMAP (cantidad catalítica ~ 10 mg) y EDCI.HCl (1,39 g, 7,26 mmol) a t. a. Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-metoxietil)-piperazina (1,12 ml, 7,56 mmol) y la mezcla se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna Florisil® (100 - 200 de malla) y eluyendo con pet-éter para dar el compuesto deseado en forma de un líquido gomoso. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante la trituración con *n*-pentano con enfriamiento, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 48 %).

R_f: 0,7 (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂).

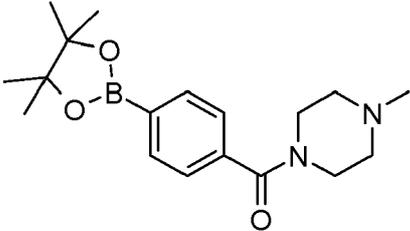
35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,88 (m, 2H), 3,51 (t, J = 5,2

Hz, 2H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 4H), 2,37 - 2,48 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,95 min; m/z 375,2 [M + 1]⁺.

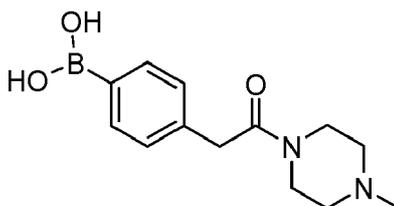
5 Los siguientes derivados de éster borónico o ácido aril borónico **25** se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 15: Productos intermedios de éster borónico o ácido aril borónico de la Fórmula **25**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,83 min; m/z 331,2 [M + 1]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,88 (m, 2H), 3,20 - 3,47 (m, 2H), 2,43 - 2,54 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 5H), 1,34 (s, 12H).</p>	<p>1,06 g, 53 %, sólido de color blanco.</p>

10 Esquema M, Etapa AE (Protocolo 1): Síntesis de productos intermedios de éster/ácido borónico de la fórmula **25** (a través de acoplamiento de amida - condiciones alternativas)

Ácido 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-borónico

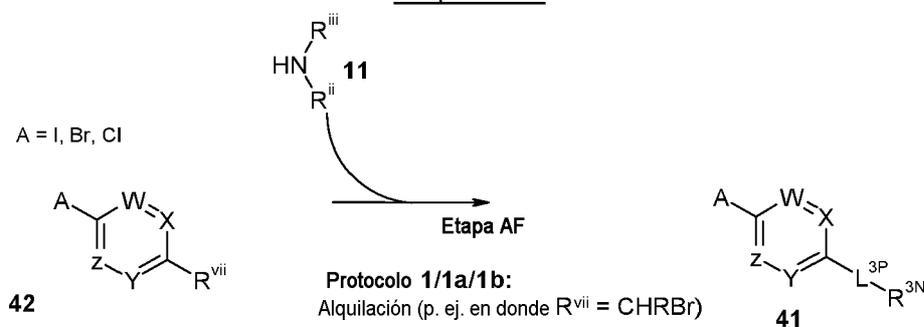


15 A ácido 4-(carboximetil)fenil borónico (200 mg, 1,11 mmol) y TBTU (357 mg, 1,11 mmol) en DMF (9 ml)/CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió DIPEA (0,194 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante ~ 45 min. Se añadió N-metilpiperazina (134 mg, 1,33 mmol) en CH₂Cl₂/DMF 1 : 1 (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de SCX-2 (10 g) eluyendo con MeOH (3 x volúmenes de columna). El producto en bruto se eluyó de la columna con NH₃ 0,5 M/MeOH (3 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío para dar ácido 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-borónico como un aceite de color naranja oscuro (242 mg, 83 %).

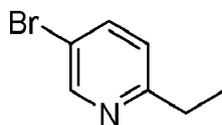
25 AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,61 min; m/z 263 [M + 1]⁺.

Síntesis de los productos intermedios de bromo **41** (requeridos para la Etapa AI)

Esquema N



30

Síntesis de haluro aromático/heteroaromático de la fórmula 425-Bromo-2-etil-piridina

5

A una suspensión de 2,5-dibromo-piridina (10 g, 42,21 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,43 g, 2,11 mmol) en THF (100 ml) se añadió Et₂Zn 1 M (42,2 ml, 42,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación se dejó agitar a t. a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 4 %/pet-éter para obtener 5-bromo-2-etil-piridina en forma de un líquido amarillo pálido (3 g, 38 %).

10

R_f: 0,6 (EtOAc al 10 %/pet-éter).

15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 1,29 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

5-Bromo-2-(1-bromo-etil)-piridina

20

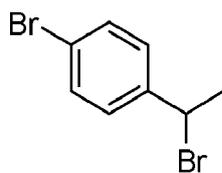
A una solución de 5-bromo-2-etil-piridina (3 g, 16,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) y se añadió NBS (2,88 g, 16,21 mmol) y AIBN (26 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se añadió agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2 %/pet-éter para obtener 5-bromo-2-(1-bromoetil)-piridina en forma de un líquido amarillo pálido (3 g, 71 %).

25

R_f: 0,7 (EtOAc al 10 %/pet-éter).

30

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 2,05 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

1-Bromo-4-(1-bromo-etil)-benceno

35

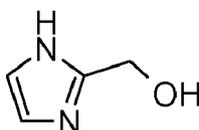
A una solución del compuesto 1-bromo-4-etil-benceno (5 g, 27,01 mmol) en CCl₄ (50 ml) se añadió NBS (5,04 g, 28,36 mmol) y AIBN (0,4 g, 2,70 mmol) a t. a. y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se filtró. El filtrado se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1 %/pet-éter para obtener 1-bromo-4-(1-bromo-etil)-benceno en forma de un líquido amarillo pálido (3,5 g, 50 %).

40

R_f: 0,6 (EtOAc al 5 %/pet-éter).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 2,01 (d, J = 4,0 Hz, 3H).

45

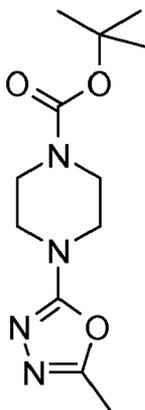
Síntesis de los productos intermedios de amina de la fórmula 11(1H-Imidazol-2-il)-metanol

A una solución del compuesto 1H-imidazol-2-carbaldehído (5 g, 52,08 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (3,93 g, 104,16 mmol) en porciones, a 5 °C, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t. a. durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (25 ml) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/CHCl₃) para obtener (1H-imidazol-2-il)-metanol en forma de un sólido de color amarillo pálido (4 g, 78 %).

R_f: 0,1 (MeOH al 10 %/CHCl₃).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 6,97 (s, 2H), 4,61 (s, 2H).

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico



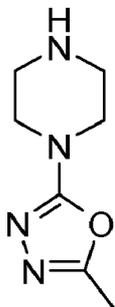
A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-ciano-piperazina-1-carboxílico (5 g, 23,7 mmol) en tolueno (125 ml) se añadió azida de sodio (4,62 g, 71,09 mmol) y clorhidrato de trietilamina (9,78 g, 71,09 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se añadieron MeOH al 20 %/EtOAc (300 ml) y agua (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M (pH ~ 4) y se extrajo con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (2 × 200 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se trituró con pet-éter para dar un sólido de color blanquecino. El sólido anterior se disolvió en cloro benceno (65 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió N, N-diisopropil etilamina (5,35 ml, 30,81 mmol). Se añadió anhídrido acético (2,01 ml, 21,33 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos en una atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por trituración con pet-éter para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 47 %).

R_f: 0,3 (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,54 - 3,51 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,69 min; m/z 269 [M + 1]⁺.

1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina



A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina-1-carboxílico (7,56 g, 28,21 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se añadió TFA (27 ml, 282,09 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en metanol (300 ml) y se basificó con resina Ambersep 900 (hidróxido), se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y se secó adicionalmente a alto vacío para dar 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina en forma de un semisólido de color blanquecino (3,5 g, 74 %).

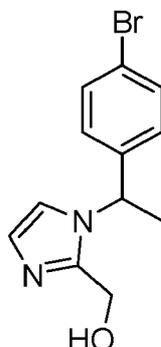
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H).

AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,40 min; m/z 169 [M + 1]⁺.

Esquema N, Etapa AF (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de aril bromo de la Fórmula 41 (a través de alquilación)

5

{1-[1-(4-Bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol-2-il}-metanol



10 A una solución de 1-bromo-4-(1-bromo-etil)-benceno (3,5 g, 13,36 mmol) y (1H-imidazol-2-il)-metanol (1,96 g, 20,04 mmol) en acetona (35 ml) se añadió K₂CO₃ (2,76 g, 20,04 mmol) y KI (110 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 %/CHCl₃ para obtener {1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol-2-il}-metanol en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 40 %).

15

R_f: 0,3 (MeOH al 10 %/CHCl₃).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,73 - 5,67 (m, 1H), 5,36 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

20 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,56 min; m/z 281,1 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de bromo 41 se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 16: Derivados de aril bromo de la Fórmula 41

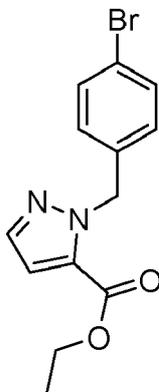
Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,48 min; m/z 251,1 [M + 1]⁺.</p>	600 mg, 31 %, líquido de color pardo.
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 1,9 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,28 min; m/z 252,2 [M + 1]⁺.</p>	600 mg, 31 %, sólido de color blanquecino.

25

Esquema N, Etapa AF (Protocolo 1a): Síntesis de los derivados de aril bromo de la Fórmula 41 (a través de alquilación)

Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico

5



A una suspensión de éster etílico del ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (5 g, 35,68 mmol) y K_2CO_3 (14,79 g, 107,06 mmol) en DMF (10 ml) se añadió bromuro de 4-bromobencilo (8,92 g, 35,68 mmol) a t. a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %/pet-éter para dar éster etílico del ácido 2-(4-bromobencil)-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de un líquido de color amarillo pálido (4,0 g, 36 %).

R_f: 0,7 (EtOAc al 30 %/pet-éter).

15 RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 - 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,58 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,44 min; m/z 309 $[M + 1]^+$.

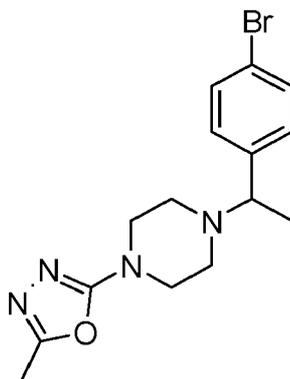
20 Los siguientes derivados de bromo 41 se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 17: Derivados de aril bromo de la Fórmula 41

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,25 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,14 min; m/z 309 $[M + 1]^+$.	6,0 g, 54 %, sólido de color blanco.

25 Esquema N, Etapa AF (Protocolo 1b): Síntesis de los derivados de aril bromo de la Fórmula 41 (a través de alquilación)

1-[1-(4-Bromo-fenil)-etil]-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina



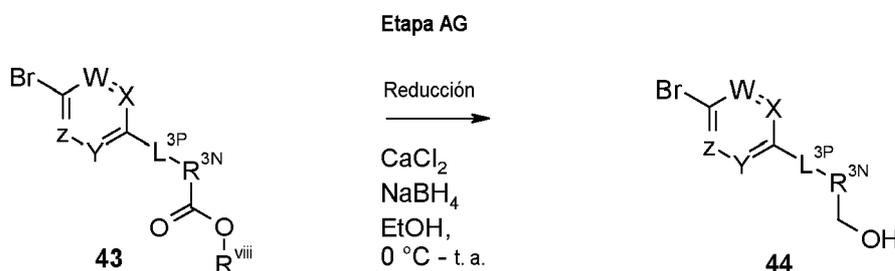
5 A una suspensión agitada de 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina (1 g, 5,95 mmol) y K_2CO_3 (1,14 g, 8,33 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 1-bromo-4-(1-bromoetil)-benceno (1,72 g, 12,44 mmol) y se agitó adicionalmente durante 16 h a t. a. Se añadió K_2CO_3 adicional (903 mg, 6,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y eluyendo con MeOH al 0 - 2 %/ CH_2Cl_2 para dar 1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina en forma de un líquido gomoso (1,02 g, 49 %).

10 R_f : 0,35 (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 5H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15 Síntesis de los productos intermedios de bromo 41 de la Fórmula 43 (requeridos para la Etapa AE, Esquema I)

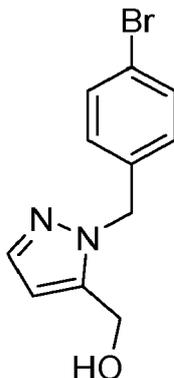
Esquema O



En donde $L^{3P}-R^{3N}CO_2R^{viii}$ = aril / hetero-aril- CO_2R^{viii}

20 Esquema O, Etapa AG: Reducción del éster 43 al alcohol 44

[2-(4-Bromo-bencil)-2H-pirazol-3-il]-metanol



25 A una solución del compuesto éster etílico del ácido 2-(4-bromo-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4 g, 12,93 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió $NaBH_4$ (1,95 g, 51,75 mmol) y $CaCl_2$ (2,87 g, 25,87 mmol) a 0 °C y se agitó a t. a. durante 3

h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener [2-(4-bromo-bencil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de un sólido de color blanco (3,1 g, 86 %).

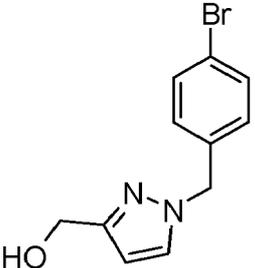
5 R_f: 0,2 (EtOAc al 30 %/pet-éter).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,46 - 4,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

10 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,73 min; m/z 267 [M + 1]⁺.

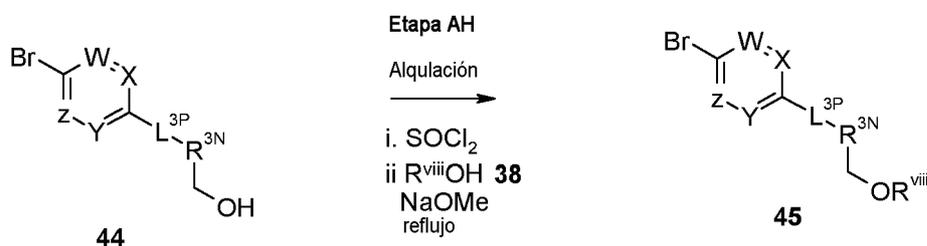
Los siguientes derivados de bromo **44** se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 18: Derivados de aril bromo de la Fórmula **44**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,74 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,70 min; m/z 267 [M + 1]⁺.</p>	<p>4,4 g, 85 %, sólido de color blanco.</p>

15 Síntesis de los productos intermedios de bromo **41** de la Fórmula **45** (requeridos para la Etapa AI, Esquema I)

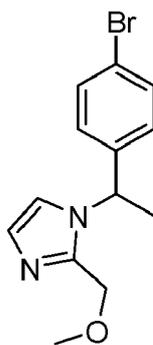
Esquema P



En donde L^{3P}-R^{3N}CH₂OH = aril / hetero-aril -CH₂OH

20 Esquema P Etapa AH: Formación de éter a partir del alcohol **44**

1-[1-(4-Bromo-fenil)-etil]-2-metoximetil-1H-imidazol



25 Una mezcla de {1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-1H-imidazol-2-il}-metanol (0,8 g, 2,85 mmol) y cloruro de tionilo (9,6 ml, 132 mmol) se agitaron a t. a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en

MeOH (3 ml) y se añadió NaOMe (105 mg, 1,95 mmol) a t. a. y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se inactivó con agua enfriada con hielo, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 %/CHCl₃ para obtener 1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-2-metoximetil-1*H*-imidazol en forma de un líquido amarillo pálido (340 mg, 40 %).

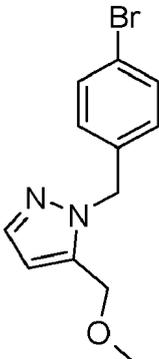
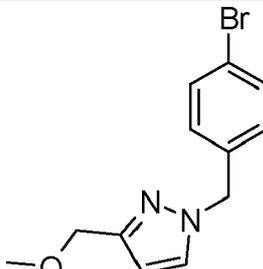
R_f: 0,6 (MeOH al 10 %/CHCl₃).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,02 - 6,99 (m, 4H), 5,65 - 5,60 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H).

10 AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,85 min; m/z 297,1 [M + 1]⁺.

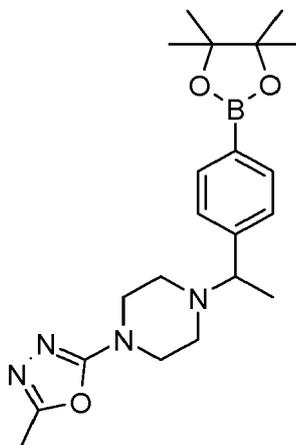
Los siguientes derivados de bromo **45** se preparan usando procedimientos análogos.

Tabla 19: Derivados de aril bromo de la Fórmula **45**

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,51 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,30 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,20 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,08 min; m/z 281 [M + 1]⁺</p>	2,3 g, 54 %, líquido de color amarillo pálido.
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,79 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,22 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,99 min; m/z 281 [M + 1]⁺.</p>	1,8 g, 71 %, líquido viscoso de color amarillo claro.

15 Esquema IB, Etapa AI (Protocolo 1): Síntesis de los derivados de ácido/éster aril borónico de la fórmula **25** (a través de una inserción de ácido/éster borónico, requerido para la Etapa Z, Esquema I)

20 1-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-{1[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-piperazina



Una solución agitada de 1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperazina (800 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (1 : 1) (185 mg, 0,23 mmol), acetato

de potasio (669 mg, 6,83 mmol) y bis(pinacolato)diborano (635 mg, 2,50 mmol) a la solución en lo que antecede y se desgasificó de nuevo durante otros 20 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna Florisil® (100 - 200 de malla), eluyendo con pet-éter para dar 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-piperazina en forma de un sólido de color blanco (225 mg, 25 %).

R_f: 0,3 (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂).

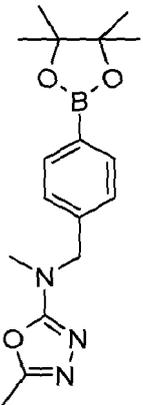
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 5H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (s, 12H).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,26 min; m/z 399,3 [M + 1]⁺.

Los siguientes derivados de éster/ácido borónico se preparan usando procedimientos análogos.

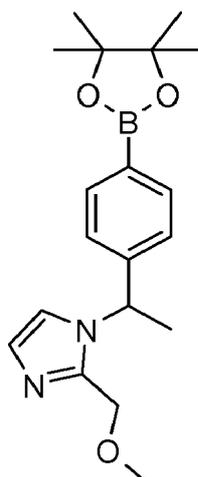
Tabla 20: Derivados de éster/ácido borónico de la Fórmula 25

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,31 min; m/z 329,2 [M + 1]⁺.</p>	1,2 g, 70 %, líquido viscoso de color amarillo claro.
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,25 min; m/z 329,2 [M + 1]⁺.</p>	1,4 g, 82 %, líquido viscoso de color amarillo claro.
	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 22 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p> <p>AnalpH9_MeOH_4 min (2): Rt 1,32 min; m/z 218,2 [M + 1]⁺.</p>	70 mg, 32 %, sólido de color blanco

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,19 min; m/z 330,3 [M + 1]⁺; Rt: 2,16; m/z 248,3 [M + 1]⁺ (se observó una mezcla de ácido y éster borónico);</p>	<p>128 mg, cuant., aceite de color pardo</p>

Esquema IB, Etapa AI (Protocolo 2): Síntesis de los derivados de ácido/éster aril borónico de la fórmula 25 (a través de una inserción de ácido/éster borónico)

5 2-Metoximetil-1-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-1H-imidazol

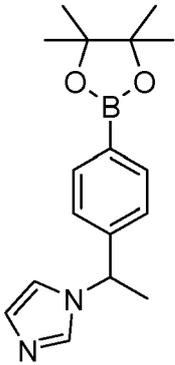
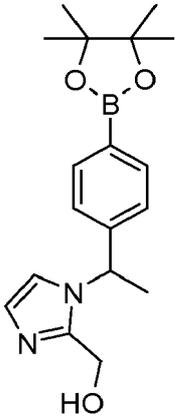


10 1-[1-(4-Bromo-fenil)-etil]-2-metoximetil-1H-imidazol (155 mg, 0,53 mmol), bis(pinacolato)diborano (200 mg, 0,79 mmol), Pd(dppf)Cl₂:DCM (1 : 1) (43 mg, 0,053 mmol), acetato de potasio (155 mg, 1,58 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se desgasificó con burbujeo de N₂. La mezcla de reacción se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 130 °C, 1 h). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió HCl acuoso al residuo y la mezcla acuosa se lavó con iso-hexano y Et₂O. La capa acuosa se basificó a continuación con Na₂CO₃ y el producto se extrajo en CH₂Cl₂. Las capas de CH₂Cl₂ se combinaron, se pasaron a través de un cartucho de separación de
15 fases y se concentraron al vacío para dar 2-metoximetil-1-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-1H-imidazol en forma de un semisólido de color pardo oscuro (161 mg, 89 %).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,28 min; m/z 343,3 [M + 1]⁺.

20 Los siguientes derivados de éster/ácido borónico se preparan usando procedimientos análogos.

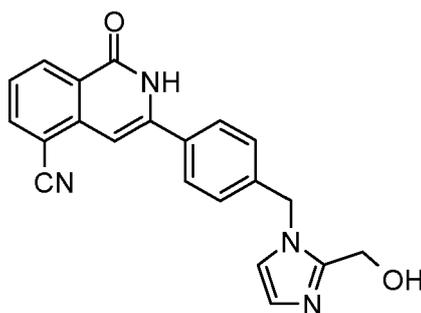
Tabla 21: Derivados de éster/ácido borónico de la Fórmula 25

Compuesto	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,11 min; m/z 299,3 [M + 1] ⁺ .	97,4 mg, 82 %, goma de color pardo.
	AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,05 min; m/z 329,2 [M + 1] ⁺ .	cuantitativo, sólido de color pardo.

Esquema I, Etapa Z: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula 5 (a través de acoplamiento cruzado de Suzuki)

5

3-[4-(2-Hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-015)



10 3-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (50 mg, 0,24 mmol), {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1*H*-imidazol-2-il}-metanol (100 mg, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,024 mmol) y K₂CO₃ (66 mg, 0,48 mmol) se combinaron en un vial para microondas con una solución de DME/H₂O/EtOH 8 : 2 : 1 (2 ml). La mezcla se desgasificó con burbujeo de N₂ durante 10 minutos y se irradió usando un reactor de microondas (300 W, 130 °C, 2 h). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se aplicó directamente a una columna de SCX-2 (5 g), se lavó con MeOH (6 x volúmenes de columna) seguido de elución con NH₃ 2 M en MeOH (6 volúmenes de columna). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 10 %/CH₂Cl₂. El producto se liofilizó a partir de MeCN/H₂O 1 : 1 para dar 3-[4-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo pálido (35 mg, 41 %).

15

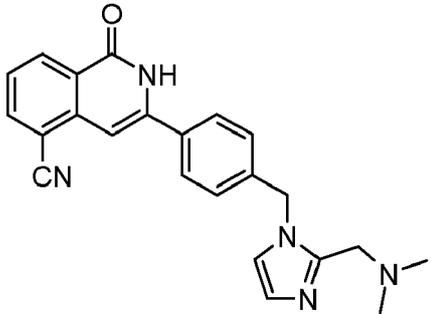
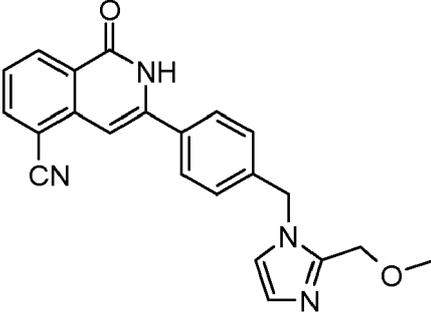
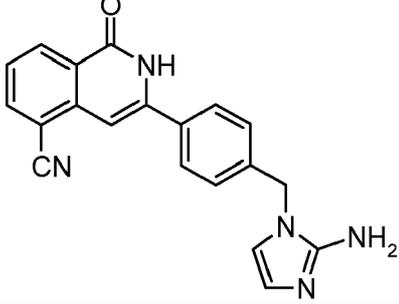
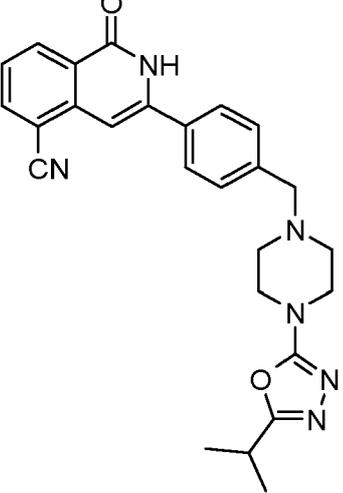
20 RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,0 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 6 Hz, 2H).

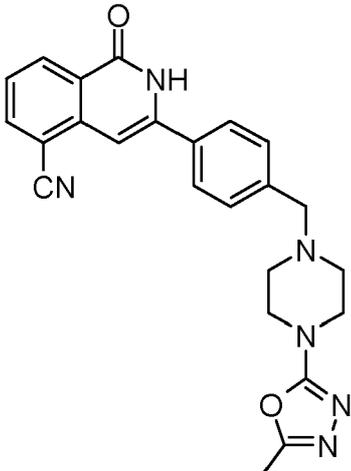
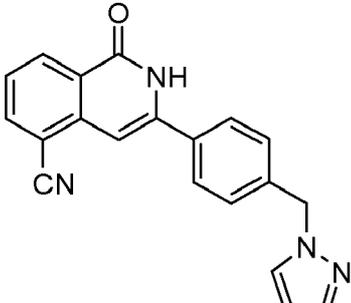
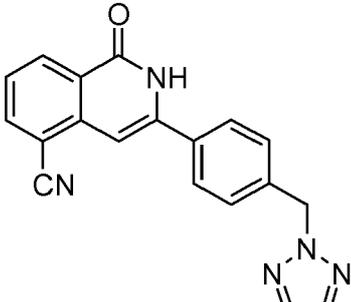
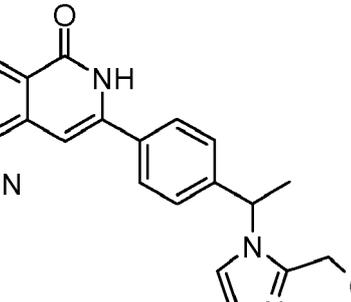
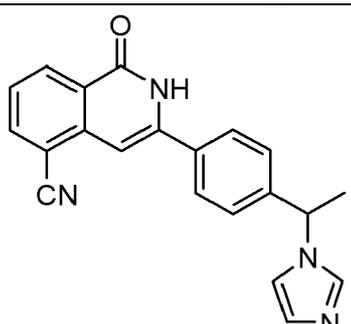
AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 4,63 min; m/z 357,4 [M + 1]⁺.

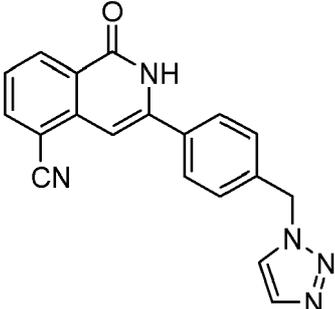
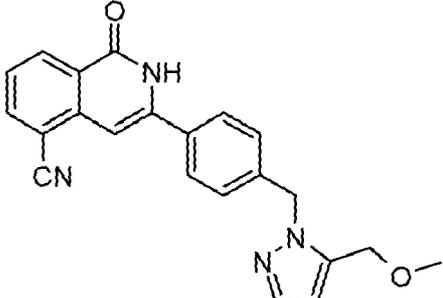
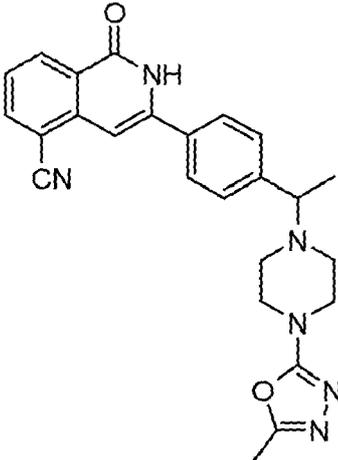
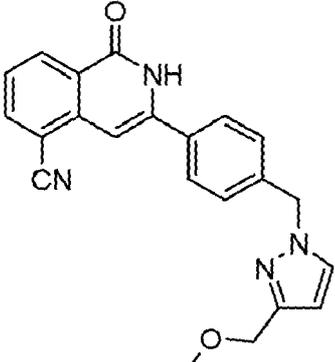
25

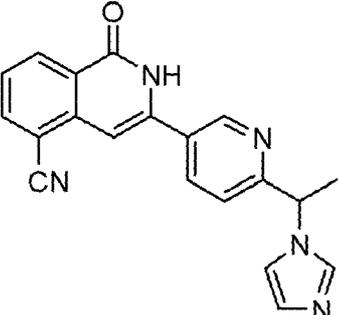
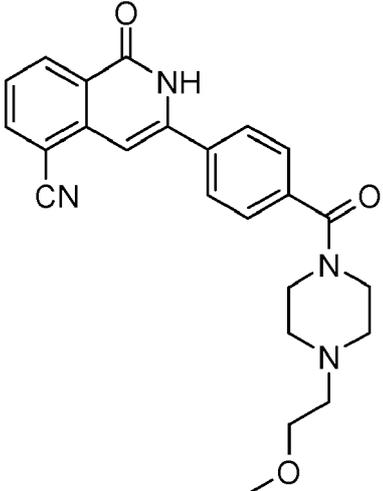
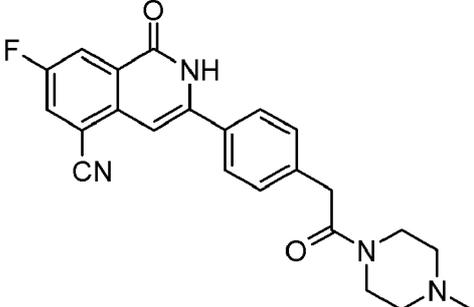
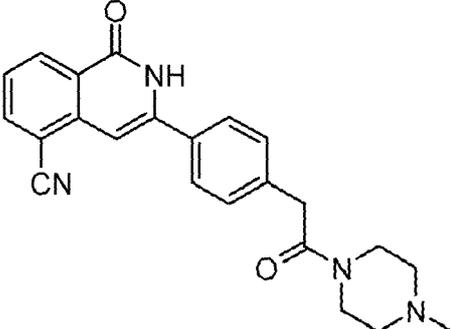
Los siguientes derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

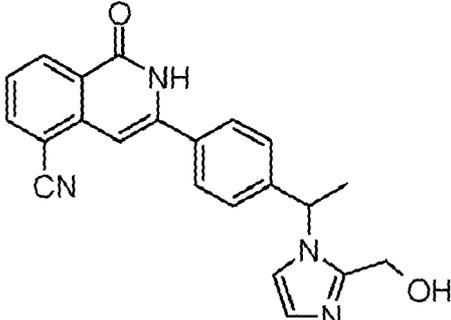
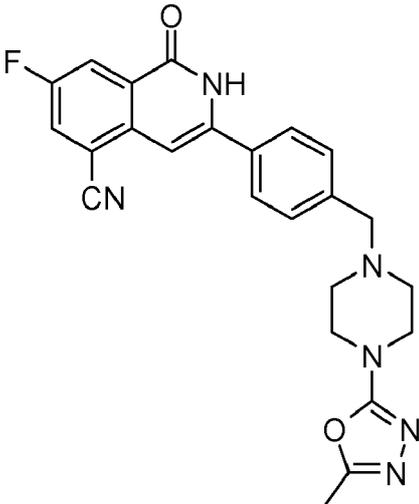
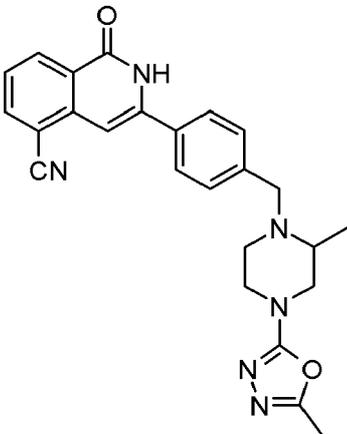
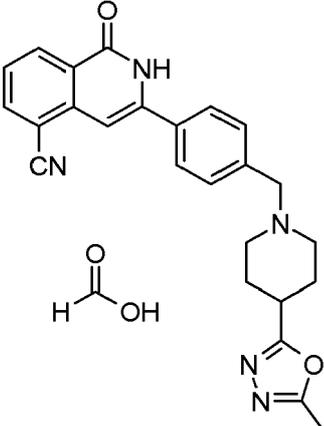
Tabla 13: Derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la Fórmula 5

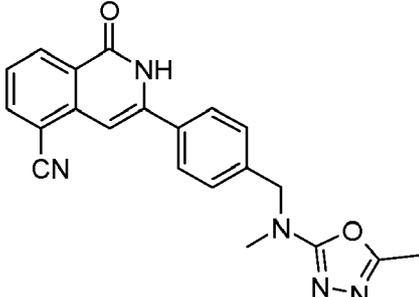
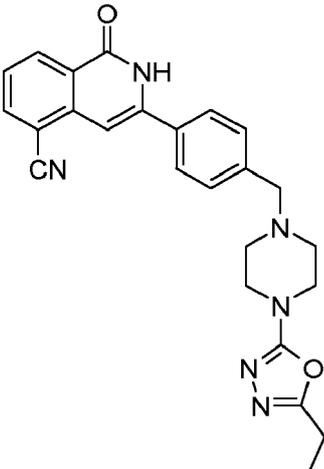
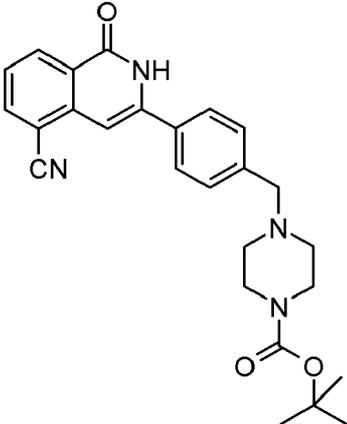
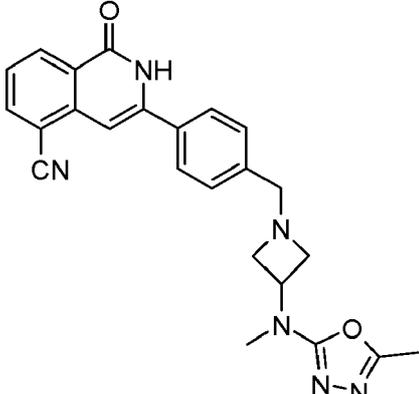
Compuesto	Código	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	IQ-016	AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 4,89 min; m/z 384,5 [M + 1] ⁺	23 mg, 48 %, sólido de color blanquecino
	IQ-017	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 12,0 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,23 (s, 3H). AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 4,99 min; m/z 371,5 [M + 1] ⁺	17,7 mg, 24 %, sólido de color gris
	IQ-018	AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 4,70 min; m/z 342,4 [M + 1] ⁺	1,7 mg, 14 %, sólido de color pardo
	IQ-019	AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 5,81 min; m/z 455,5 [M + 1] ⁺	44 mg, 41 %, sólido de color naranja pálido

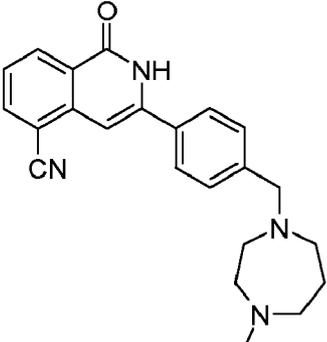
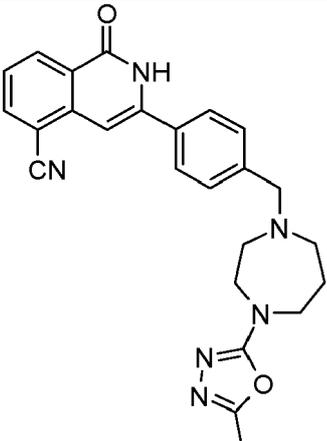
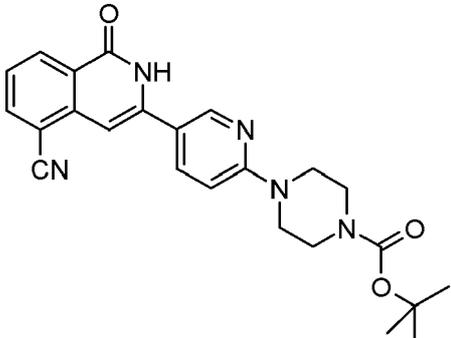
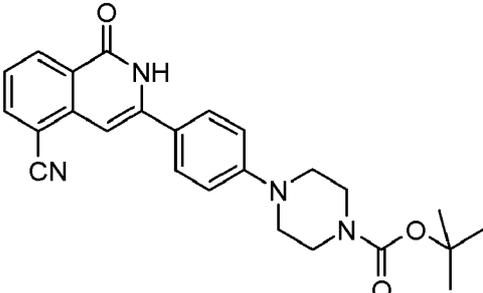
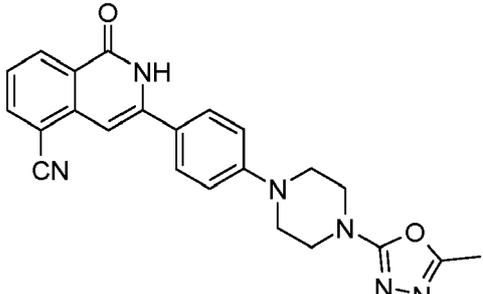
	IQ-020	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,03 - 12,00 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 4H), 2,52 - 2,49 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 5,07 min; m/z 427,5 $[\text{M} + 1]^+$</p>	62,6 mg, 61 %, sólido de color blanquecino
	IQ-021	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,03 (s a, 1H), 8,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,3$, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,30 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (3): Rt 7,33 min; m/z 327,4 $[\text{M} + 1]^+$</p>	12,3 mg, 15 %, sólido de color pardo claro
	IQ-027	<p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,50 min; m/z 328,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	4,2 mg, 4 %, sólido de color blanco
	IQ-028	<p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,35 min; m/z 385,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	29,4 mg, 25 %, sólido de color blanquecino
	IQ-029	<p>RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,03 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,3$, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,64 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,00 min; m/z 341,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	21 mg, 28 %, sólido de color blanquecino

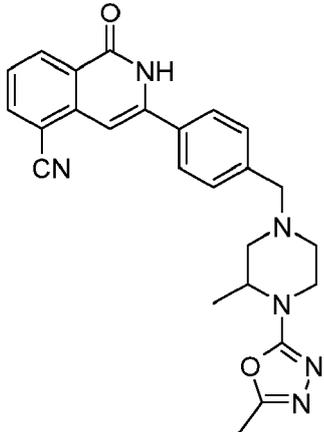
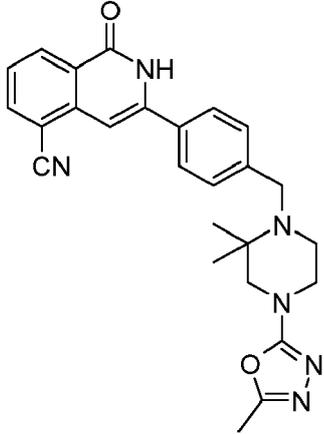
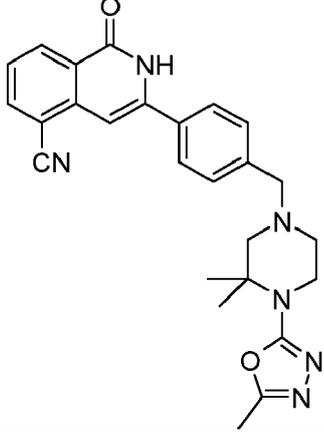
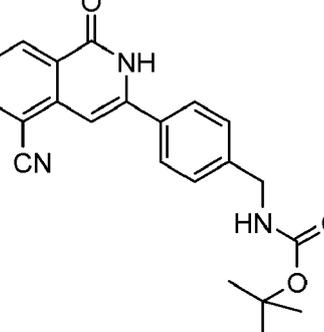
	IQ-030	AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 6,92 min; m/z 328,1 [M + 1] ⁺	9,2 mg, 9,6 %, sólido de color blanco
	IQ-031	AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,66 min; m/z 371,2 [M + 1] ⁺	26,7 mg, 24,6 %, sólido de color blanquecino
	IQ-032	<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,31 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,46 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,44 min; m/z 441,2 [M + 1]⁺</p>	32,8 mg, 25,4 %, sólido de color blanquecino
	IQ-033	AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,49 min; m/z 371,2 [M + 1] ⁺	54,2 mg, 49,7 %, sólido de color blanquecino

	IQ-034	<p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,60 min; m/z 342,2 [M + 1]⁺</p>	<p>23,9 mg, 26,8 %, sólido de color pardo claro</p>
	IQ-035	<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,97 (s a, 1H), 8,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,54 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,64 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 - 2,47 (m, 4H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,78 min; m/z 417,2 [M + 1]⁺</p>	<p>68,1 mg, 40,9 %, sólido de color amarillo pálido</p>
	IQ-036	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,13 (s a, 1H), 8,38 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 4H), 2,27 - 2,23 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,19 min; m/z 380,2 [M + 1]⁺</p>	<p>35,8 mg, 32,8 %, sólido de color amarillo pálido</p>
	IQ-037	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,03 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 2,27 - 2,24 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,86 min; m/z 387,2 [M + 1]⁺</p>	<p>29,7 mg, 24,1 %, sólido de color blanquecino</p>

	IQ-038	<p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,98 min; m/z 371,2 [M + 1]⁺</p>	<p>33,8 mg, 26,7 %, sólido de color pardo claro</p>
	IQ-039	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,13 (s a, 1H), 8,39 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 2,51 - 2,48 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,48 min; m/z 445,2 [M + 1]⁺</p>	<p>41,2 mg, 34,3 %, sólido de color amarillo pálido</p>
	IQ-040	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s a, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,04 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 12,6, 2,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 12,4, 8,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,33 min; m/z 441,2 [M + 1]⁺</p>	<p>44,8 mg, 20 %, sólido de color blanco</p>
	IQ-041	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 - 11,96 (s a, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,58 (s, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,78 min; m/z 426,2 [M + 1]⁺</p>	<p>20,9 mg, 11 %, sólido de color blanquecino</p>

	IQ-042	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,07 - 12,03 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,36 min; m/z 372,2 [M + 1]$^+$</p>	51,4 mg, 35 %, sólido de color blanco
	IQ-044	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s a, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,0$, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 4H), 2,68 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 4H), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,60 min; m/z 441,3 [M + 1]$^+$</p>	18,7 mg, 11 %, sólido de color blanco
	IQ-046	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s a, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,1$, 7,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 4H), 2,37 - 2,32 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,90 min; m/z 445,3 [M + 1]$^+$</p>	15,4 mg, 43 %, sólido de color pardo claro
	IQ-047	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,02 (s, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,33 (quint, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,90 min; m/z 427,2 [M + 1]$^+$</p>	43,6 mg, 44 %, sólido de color blanquecino

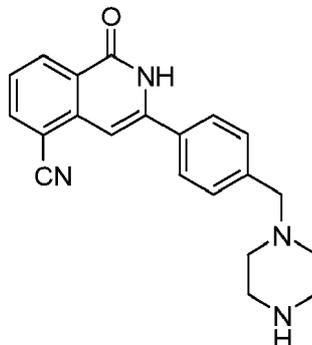
	IQ-048	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,08 - 11,92 (s a, 1H), 8,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,53 - 2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,76 - 1,70 (m, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 3,98 min; m/z 373,3 [M + 1]$^+$</p>	10,9 mg, 10 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-049	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,02 (s, 1H), 8,50 - 8,47 (m 1H), 8,28 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 2H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,83 min; m/z 441,3 [M + 1]$^+$</p>	85,1 mg, 27 %, sólido de color pardo pálido
	IQ-051	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 - 11,97 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,24, (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 4H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 8,36 min; m/z 432,2 [M + 1]$^+$</p>	430 mg, cuant., sólido de color verde
	IQ-053	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,88 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,49 - 3,47 (m, 4H), 3,28 - 3,26 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 8,57 min; m/z 375,2 [M + 1]$^+$</p>	26,5 mg, 25 %, sólido de color amarillo brillante
	IQ-055	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,89 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, H), 8,24 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 4H), 3,43 - 3,41 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,68 min; m/z 413,2 [M + 1]$^+$</p>	35,2 mg, 28 %, sólido de color amarillo

	IQ-056	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,58 - 3,52 (1H, m), 3,54 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 12,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,88 - 2,86 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (dd, $J = 11,4, 3,8$ Hz, 1H), 2,17 (dt, $J = 11,6, 3,5$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 6,07 min; m/z 441,3 $[\text{M} + 1]^+$</p>	28,0 mg, 17 %, sólido de color pardo claro
	IQ-057	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (s, 6H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 5,40 min; m/z 455,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	26,6 mg, 17 %, sólido de color pardo claro
	IQ-058	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).</p> <p>AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 6,64 min; m/z 455,3 $[\text{M} + 1]^+$</p>	36,1 mg, 20 %, sólido de color pardo claro
	IQ-060	<p>AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 1,66 min; m/z 276,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	111,5 mg, 35 %, sólido de color blanquecino

Esquema I, Etapa AJ: Síntesis de los derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona de la fórmula **5b** (a través de desprotección de Boc)

1-Oxo-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-050)

5



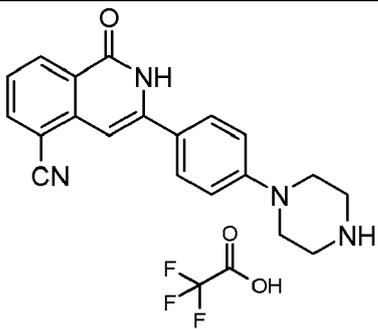
A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-bencil]-piperazina-1-carboxílico (213 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se añadió TFA (0,37 ml, 4,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se pasó a través de un cartucho de SCX-2 (2 g) eluyendo con CH₂Cl₂ (3 x volúmenes de columna) seguido de MeOH (3 x volúmenes de columna). El producto deseado se eluyó de la columna con NH₃ 7 M/MeOH (3 x volúmenes de columna) y el disolvente se retiró al vacío para dar 1-oxo-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo claro (133 mg, 81 %).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,51 - 8,48 (m, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 4H).

AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,78 min; m/z 345,2 [M + 1]⁺.

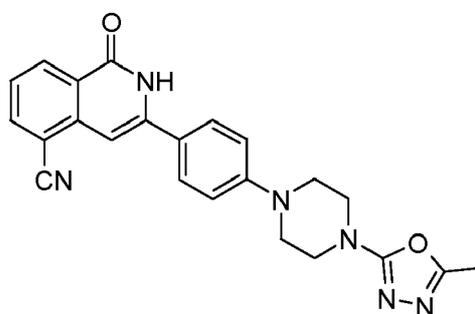
20 Los siguientes derivados de 2*H*-isoquinolin-1-ona se preparan usando procedimientos análogos.

Compuesto	Referencia	Datos analíticos	Masa, % de rendimiento, estado
	IQ-043	AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,58 min; m/z 276,2 [M + 1] ⁺	26,5 mg, 25 %, sólido de color amarillo pálido
	IQ-052	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,24, (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz 1H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,82 - 2,78 (m, 4H). AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 4,77 min; m/z 332,2 [M + 1] ⁺	94 mg, 29 %, sólido de color verde

	IQ-054	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,92 (s, 1H), 8,84 - 8,75 (s a, 2H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 4H), 3,30 - 3,22 (m, 4H).</p> <p>AnapH2_MeOH_QC (2): Rt 5,05 min; m/z 331,2 $[\text{M} + 1]^+$</p>	401 mg, 78 %, sólido de color amarillo oscuro
---	--------	--	---

Esquema I. Etapa AK: Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 5c (N-heteroarilación a través del Protocolo 1: desplazamiento de haluro)

5 3-{4-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-055)



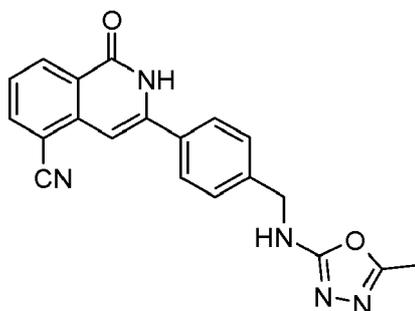
10 Una mezcla de amina (100 mg, 0,303 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (54,3 mg, 0,33 mmol), carbonato de potasio (167 mg, 1,21 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a t. a. durante 20 min a continuación se calentó en el microondas a 90 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido resultante se diluyó con agua y se filtró. El sólido en bruto se trituró adicionalmente con EtOAc a continuación se calentó en etanol a 60 °C durante 10 min. La mezcla se filtró para dar el 3-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo (35,2 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo que se secó adicionalmente al vacío.

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,89 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 4H), 3,43 - 3,41 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

20 AnapH2_MeOH_QC (2): Rt 7,68 min; m/z 413,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Esquema I. Etapa AK: Síntesis de los derivados de 2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula 5c (N-heteroarilación a través del Protocolo 2: acoplamiento)

25 3-{4-[5-Metil-[1,3,4-oxadiazol-2-ilamino]metil]fenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-045)



30 A una solución de 3-(4-aminometilfenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo (36 mg, 0,131 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2[3H]ona (13,1 mg, 0,131 mmol) en DMF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (45,6 μl , 0,262 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio (63,7 mg, 0,144 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con EtOAc

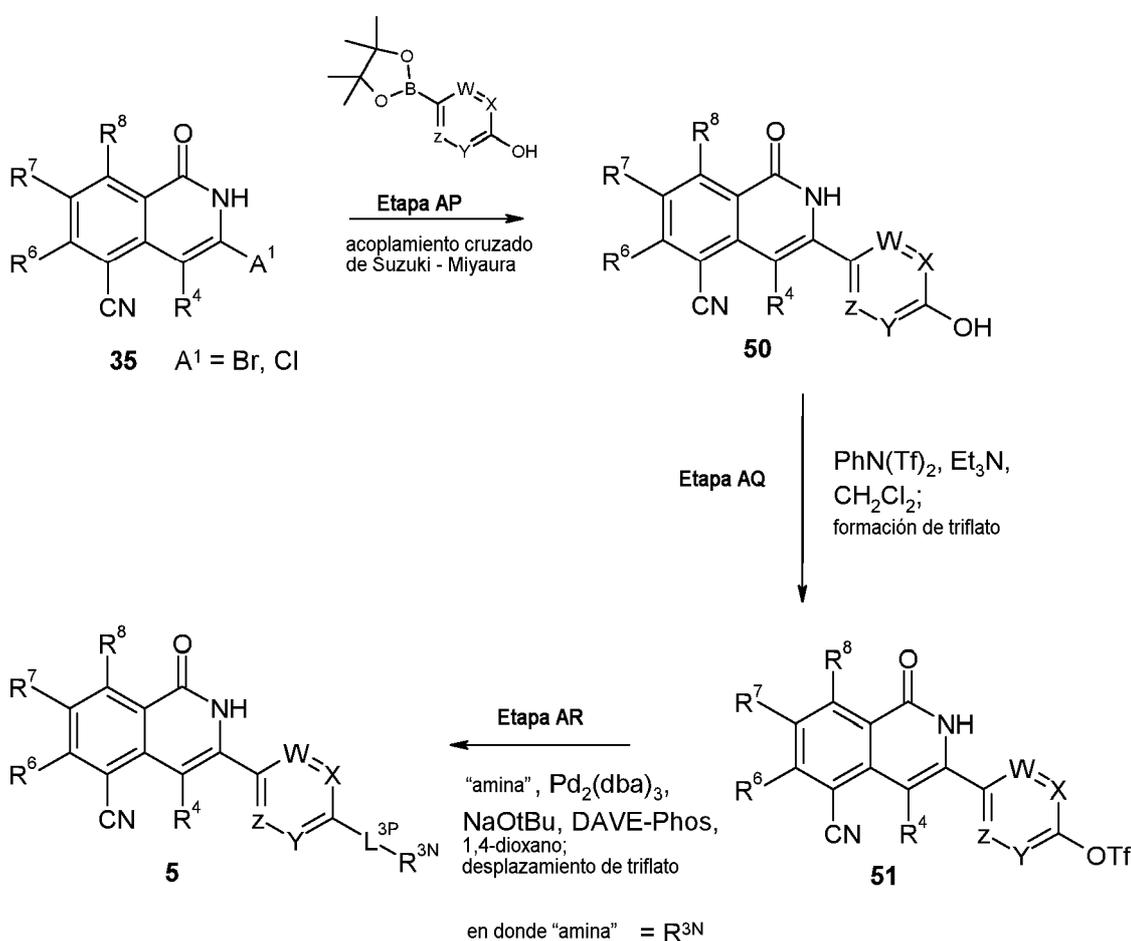
(3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ seguido de HPLC preparativa de fase inversa - MS. El producto se liofilizó a partir de MeCN/H₂O 1 : 1 para obtener 3-{4-[5-metil-[1,3,4-oxadiazol-2-ilamino]metil]fenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo (11,2 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,05 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

10 AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,04 min; *m/z* 358,2 [M + 1]⁺.

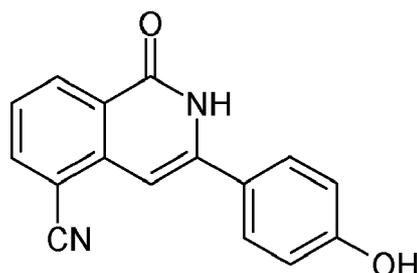
Síntesis de 2*H*-isoquinolin-1-onas de la Fórmula 5 (Ruta 2b)

Esquema S



15

3-(4-Hidroxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo

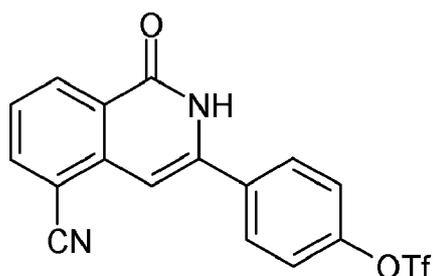


20 3-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (100 mg, 0,49 mmol), éster de pinacol del ácido 4-hidroxibenceno borónico (129 mg, 0,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,049 mmol) y K₂CO₃ (135 mg, 0,98 mmol) se

combinaron y se suspendieron en DME/H₂O/EtOH (8 : 2 : 1, 4 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 min con burbujeo de N₂ a continuación se calentó a 130 °C durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de Si-tiol y se lavó con MeOH. Un precipitado sólido procedente de la parte de arriba de la columna se combinó con el filtrado y la mezcla se concentró al vacío para dar 3-(4-hidroxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo (que se usó sin purificación adicional).

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 2,74 min; m/z 263,2 [M + 1]⁺.

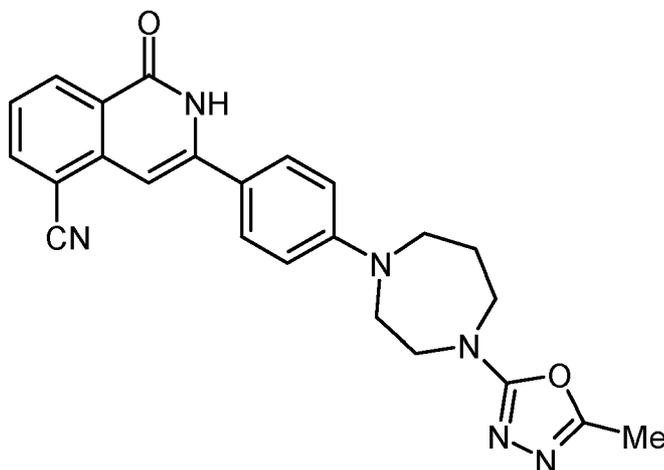
Éster 4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



Se suspendió 3-(4-hidroxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en bruto en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadieron N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (350 mg, 0,98 mmol), Et₃N (170 µl, 1,23 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, seguido de la adición de DMF (5 ml), N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (350 mg, 0,98 mmol) y Et₃N (170 µl, 1,23 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h más, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto en bruto se extrajo con MeOH al 20 % en CH₂Cl₂. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano y aumentando la polaridad a EtOAc al 100 %/isohexano para dar éster 4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico en forma de un sólido de color amarillo pálido (210 mg, cuant.)

AnalpH2_MeOH_4 min (1): Rt 3,33 min; m/z 395,2 [M + 1]⁺.

3-{4-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo (IQ-059)



Éster 4-(5-ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (100 mg, 0,25 mmol), 4-(5-metil[1,3,4]oxadiazol-2-il)[1,4]diazepano (59 mg, 0,33 mmol), DAVE-phos (10 mg, 0,025 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,0125 mmol) y NaOtBu (36 mg, 0,38 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (2 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos con burbujeo de N₂. La reacción se calentó durante 20 min a 120 °C en un microondas, a continuación durante 60 min a 130 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de Si-tiol y se lavó con MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y aumentando la polaridad a MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ para dar un sólido de color amarillo. Esto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa - MS para dar 3-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (8 mg, 7 %).

AnalpH2_MeOH_QC (2): Rt 7,65 min; m/z 427,2 [M + 1]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,44 - 8,41 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,67, (d a,

$J = 9,1$ Hz, 2H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 - 1,91 (m, 2H).

Métodos biológicos

5

Ensayo bioquímico 1:

Ensayo bioquímico de TNKS1/PARP

10 Se analizó la actividad de la tanquirasa usando un kit de ensayo de PARP quimioluminiscente universal de formato HT de 96 pocillos (Trevigen, Inc., n.º de cat. 4676-096-K) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, la actividad de tanquirasa/PARP se cuantifica mediante la incorporación de dinucleótido de nicotinamida adenina biotinilada (biotina-NAD⁺) sobre el pseudo sustrato inmovilizado, Histona. La extensión de la ribosilación de poli(biotina-ADP) (PARilación) en presencia de una dosis creciente de inhibidor se cuantifica a continuación mediante la unión de peroxidasa de rábano conjugada con estreptavidina (strep-HRP) seguida por detección quimioluminiscente.

20 Antes de la iniciación del ensayo, se prepararon reservas de inhibidores en DMSO acuoso (10 % (v/v)) a partir de una reserva 5 milimolar (mM) en DMSO al 100 % (Sigma Aldrich, n.º de cat. 265855) como concentraciones 10 x. Para el ensayo primario (es decir, dosis individual a una concentración final 1 micromolar (µM)). Esto se corresponde con 10 µM en DMSO al 10 %. Para la determinación de la CI_{50} , esto se corresponde con 100 µM, 30 µM, 10 µM, 3,0 µM, 1,0 µM, 0,30 µM, 0,10 µM y 0 µM en DMSO al 10 % para concentraciones finales de 10 µM, 3,0 µM, 1,0 µM, 0,30 µM, 0,10 µM, 0,030 µM, 0,010 µM y 0 µM con DMSO final al 1 % (v/v). El ensayo se inició mediante la adición de inhibidor 10 x (5 microlitros (µl)) o DMSO acuoso al 10 % (5 µl) a pocillos triplicados. Se añadieron 20 microlitros de proteína TNKS1 diluida (concentración final 200 nanomolar (nM)) en tampón de PARP (Trevigen, Inc., n.º de cat. 4671-096-02) a cada pocillo revestido con histona, que previamente se hidrató con tampón de PARP. También se añadieron pocillos triplicados con DMSO al 1 %/tampón solo (sin enzima) como una medida del "ruido" de ensayo. El control positivo para la inhibición de PARP incluyó la adición de 4-amino-1,8-naftalimida (Sigma Aldrich, n.º de cat. A0966) en dosis correspondientes.

30 La mezcla se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y la reacción de PARilación se inició mediante la adición de cóctel de PARP (25 µl, Trevigen, Inc.) que contenía biotina-NAD⁺ (Trevigen, Inc., n.º de cat. 4670-500-01), ADN activado (Trevigen, Inc., n.º de cat. 4671-096-06) y tampón PARP. La reacción se incubó durante 1,5 horas (para TNKS1) o 1 hora (para PARP1) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró a continuación por aspiración y los pocillos se lavaron (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato que contenía Triton X-100 (0,1 % (v/v), Sigma Aldrich n.º de cat. T8787). Los pocillos se lavaron a continuación (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato y a continuación se incubaron con strep-HRP (50 µl, Trevigen, Inc., n.º de cat. 4800-30-06) en diluyente de estreptavidina (dilución 1 : 500, Trevigen Inc., n.º de cat. 4671-096-04) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de strep-HRP se aspiró y los pocillos se lavaron (3 x 200 µl) con solución salina tamponada con fosfato que contenía Triton X-100 (0,1 % (v/v)) seguido de solución salina tamponada con fosfato (3 x 200 µl) y a continuación se incubaron con el reactivo PeroxyGlowTM (100 µl, Trevigen, Inc., n.º de cat. 4675-096-01, 4675-096-02, temperatura ambiente, mezclado 1 : 1).

45 La cantidad de luz emitida como resultado de la reacción de reactivo quimioluminiscente de peroxidasa fue proporcional al grado de poli (Biotina-ADP)ribosilación y se midió inmediatamente con un lector de placas Victor2 (Perkin Elmer, ensayo de detección de luminiscencia, unidades luminiscentes descritas como 'Cuentas por Segundo' (CPS)). Los datos se normalizaron con el control de DMSO después de la sustracción del 'ruido' y se expresaron como % de actividad de PARP como una función de la dosis de inhibidor. La inhibición se expresó como 100 % - (% de actividad de PARP). Las curvas de respuesta a la dosis que se usaron para determinar los valores de CI_{50} se sometieron a transformación logarítmica y se analizaron por análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc.) y se presentaron como CI_{50} con un intervalo de confianza de un 95 % para determinar la potencia relativa.

Preparación de proteínas recombinantes:

55 La construcción de la expresión de la tanquirasa 1 (pNIC-Bsa4-TNKS1^{PARP}) se obtuvo del Consorcio de Genómica Estructural (SGC) y expresa el dominio de PARP activo de la TNKS1 como una proteína marcada con polihistidina. La expresión y la purificación de la proteína TNKS1 se realizó de acuerdo con el protocolo de SGC proporcionado en la dirección http://www.thesgc.org/structures/materials_methods/2RF5/, que se resume en la siguiente tabla.

60

Estructura	TNKS1
Código de PDB	2RF5
Registro de clon de entrada	BC098394

Fuente de clon de entrada	Colección de genes de mamíferos
Etiqueta	Etiqueta de hexahistidina N terminal con sitio de escisión de proteasa TEV integrado: mhhhhhssgvdltgenlyfq*s(m)
Secuencia de construcción	mhhhhhssgvdltgenlyfq*sMQGTNPYLTFHCNVNQGTTILLDLAPEDKEYQS VEEEMQSTIREHRDGGNAGSFFNRYNVIRIQKVVNKKLRERFCHRQKE VSEENHNHHNERMLFHGSPFINAIIHKGFDERHAYIGGMFGASFYFAEN SSKSNQYVYSFGGGTGCPTHKDRSCYICHRQMLFCRVTLGKSFLQFST IKMAHAPPGHHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGEQAYPEYLITYQIMKPEA PSQTATAAEQ
Vector	pNIC-Bsa4
Hospedador de expresión	<i>E. coli</i> Rosetta 2 (DE3) (Novagen)
Método de cultivo	Las células de una reserva de glicerol se sembraron en estrías en placas de LB-agar. Se usaron 5 - 10 colonias para inocular 20 ml de TB suplementado con 8 g/l de glicerol, 100 µg/ml de canamicina y 34 µg/ml de cloranfenicol. Las células se cultivaron a 30 °C durante una noche. Se usó el cultivo durante una noche (20 ml) para inocular 1,5 l de TB suplementado con 8 g/l de glicerol, 50 µg/ml de canamicina y aproximadamente 200 µl de solución anti-espuma PPG P2.000 81380 (Fluka). El cultivo se cultivó en un sistema biorreactor LEX (Harbinger Biotechnology) a 37 °C hasta que OD600 alcanzó ~ 2. El cultivo se moderó a 18 °C durante un período de 1 hora antes de que la expresión objetivo se indujera por la adición de IPTG 0,5 mM. La expresión se dejó continuar durante una noche y las células se cosecharon la mañana siguiente por centrifugación (5.500 x g, 10 min, 4 °C). El sedimento de células resultante (38,2 g de peso de células húmedas) se resuspendió en un tampón de lisis (2 ml/g de sedimento de células), suplementado con un comprimido de inhibidor de proteasa sin EDTA completo (Roche Applied Science). La suspensión celular se almacenó a - 80 °C.
Tampones de extracción	Tampón de lisis: HEPES 50 mM, NaCl 300 mM, glicerol al 10 %, imidazol 10 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,8
Procedimiento de extracción	La suspensión celular se descongeló rápidamente en agua y se añadieron 2500 U de Benzonasa (Merck). Las células se alteraron por sonicación (Vibra-Cell, Sonics) a una amplitud de un 80 % durante 3 min de tiempo efectivo (4 s encendido, 4 s apagado) y los residuos celulares se retiraron por centrifugación (49.100 x g, 20 min, 4 °C). El sobrenadante se decantó y se filtró a través de un filtro de matraz de 0,45 µm.
Tampones de purificación	tampón de lavado 1 de IMAC: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, imidazol 10 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. tampón de lavado 2 de IMAC: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, imidazol 25 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. tampón de elución de IMAC: HEPES 30 mM, NaCl 500 mM, glicerol al 10 %, imidazol 500 mM, TCEP 0,5 mM, pH 7,5. tampón de filtración de gel (GF): HEPES 30 mM, NaCl 300 mM, glicerol al 10 %, TCEP 0,5 mM, pH 7,5
Procedimiento de purificación	<i>Columnas:</i> IMAC: 1 ml de HiTrap Chelating HP cargada con Ni (GE Healthcare). Columna de filtración de gel: HiLoad 16/60 Superdex 75 de Calidad Prep. (GE Healthcare). <i>Procedimiento:</i> La purificación de la proteína se realizó como un proceso en dos etapas en un sistema AKTExpress (GE Healthcare). Antes de la purificación, las columnas se equilibraron con tampón de lavado de IMAC y tampón de filtración de gel, respectivamente. El lisado filtrado se cargó en la columna Chelating HiTrap cargada con Ni y se lavó con tampón de lavado 1 de IMAC seguido por tampón de lavado 2 de IMAC. La proteína unida se eluyó de la columna de IMAC con tampón de elución de IMAC y se cargó de forma automática en la columna de filtración de gel. Las fracciones que contenían la proteína objetivo se reunieron y se añadió TCEP fresco a una concentración final de 2 mM. La proteína se concentró posteriormente usando un dispositivo de filtro centrífugo Amicon Ultra-15, 10.000 NMWL (Millipore) a 22,8 mg/ml en un volumen de 0,28 ml. La identidad de la proteína se confirmó por espectrometría de masas.

La construcción de la expresión de la tanquirasa 2 (pNIC-Bsa4-TNKS2^{PARP}) también se obtuvo del Consorcio de Genómica Estructural (SGC) y se preparó en un método análogo al de TNKS1.

La proteína PARP1 estaba disponible en el mercado y se obtuvo de Trevigen, Inc. (PARP-HSA 'Alta Actividad Específica', n.º de cat. 4668-50-010).

Ensayo 1 basado en células:

5

Ensayo de indicador de Wnt-Luciferasa

Generación de líneas celulares de indicador:

10 Una línea celular dependiente de Wnt (es decir, una línea celular de adenocarcinoma colorrectal DLD1) se transdujo con partículas lentivirales de pseudotipo VSV-g incapaces de replicación que expresan el gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control de promotor de citomegalovirus mínimo (mCMV) y repeticiones en tándem del elemento de respuesta transcripcional TCF/LEF. La selección de post-transducción usando puomicina (Sigma Aldrich, n.º de cat. P8833, 1,5 microgramos por mililitro (µg/ml)) durante una semana dio como resultado una población celular policlonal enriquecida (células de DLD1-Wnt-Luc) que se expandió y se recolectó para paso mínimo y se almacenó en nitrógeno líquido.

15

Ensayo de indicador de Wnt:

20 Se sembraron células de DLD1-Wnt-Luc (5000 células/pocillo) en una placa de 96 pocillos (Greiner Bio-One, n.º de cat. 655098) en medio Eagle modificado de Dubelco (DMEM, SFBCO/Invitrogen, n.º de cat. 41965-039) suplementado con suero bovino fetal (FBS, 10 %, SFBCO/Invitrogen, n.º de cat. 10108-165). Después de la incubación durante una noche, se reemplazó el medio con OptiMEM (SFBCO/Invitrogen, n.º de cat. 11058-021) suplementado con FBS (0,5 %) y aminoácidos no esenciales (1 %, SFBCO/Invitrogen, n.º de cat. 11140-035) y el inhibidor de TNKS putativo apropiado a una concentración final de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,30 µM, 0,10 µM, 0,030 µM, 0,010 µM y 0 µM con DMSO final al 1 % (v/v) en pocillos de dobles triplicados. El control positivo incluye el uso de XAV-939 (Maybridge, Fisher Scientific, 3,5,7,8-tetrahidro-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ona, n.º de cat. RF03920, véase: Huang et al., Nature, 2009, Vol. 461, pág. 614 - 620). Las células se incubaron durante 20 - 22 horas antes del ensayo de luciferasa (primer conjunto de triplicados: activación de Wnt) y de viabilidad (segundo grupo de triplicados: supervivencia celular para normalización de los datos frente a la activación de Wnt) usando ONE-Glo (Promega, n.º de cat. E6110) y CellTiter-Glo (Promega, n.º de cat. G7570) de forma consecutiva. El ensayo se midió usando un lector de placas Victor2. Los datos se normalizaron con el control de DMSO y se expresaron como % de actividad de Wnt como una función de la dosis de inhibidor. Las curvas de respuesta a la dosis que se usaron para determinar los valores de CI_{50} se sometieron a transformación logarítmica y se analizaron por análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc.)

35

Ensayo 2 basado en células:

Inhibición de células tumorales en células de tumor colorrectal

40

Con el fin de determinar la eficacia de la dosificación aguda de inhibidores de TNKS putativos, se realizaron ensayos de viabilidad celular con una exposición de cinco días. Esto incluía la siembra escasa de células en una placa de 96 pocillos seguido de dosificación continua de células a lo largo de un período de cinco días. Se sembraron las líneas celulares apropiadas (HT55, COLO320DM y SW620) a 500 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en MEM (HT55), RPMI (COLO320DM) o DMEM (SW620) suplementado con FBS. Después de la incubación durante una noche, las células se trataron con el inhibidor de TNKS putativo apropiado en 6 o 10 concentraciones que varían de 0 µM a 10 µM a una concentración de DMSO final de un 0,2 % en un medio apropiado suplementado con FBS al 10 % o al 0,5 %. Las dosificaciones se realizaron por triplicado. La terminación del ensayo y la medición de la viabilidad celular se logró mediante el uso de reactivo Cell Titre Glo y la medición de la luminiscencia en un lector de placas apropiado.

45

50

Las curvas de respuesta a la dosis que se usaron para determinar los valores de SF_{50} se sometieron a transformación logarítmica y se analizaron por análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc.)

55

Ensayo 3 basado en células:

Inhibición clonogénica en células DLD1 o HT55

60 Con el fin de determinar la eficacia de la dosificación crónica de inhibidores de TNKS putativos, se llevaron a cabo ensayos clonogénicos a largo plazo o de 'formación de colonias'. Esto incluyó la siembra escasa de células en un plato de 6 pocillos seguido de dosificación continua de células durante 12 - 14 días (dependiendo del crecimiento celular relativo). Se sembraron líneas celulares apropiadas (DLD1 o HT55) a 500 células/pocillo en un plato de 6 pocillos en DMEM suplementado con FBS. Después de la incubación durante una noche, las células se trataron con el inhibidor de TNKS putativo apropiado a 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,30 µM, 0,1 µM y 0 µM a una concentración final de DMSO de 0,2 - 1 % (dependiente de la línea celular) en DMEM suplementado con FBS al 10 % (las células DLD1 se

65

dosificaron en DMEM suplementado con FBS al 0,5 %). Las dosificaciones se realizaron por triplicado. Los medios celulares que contenían compuesto o DMSO solo se repusieron cada 48 horas. A la terminación del ensayo, las placas se leyeron con reactivo Cell Titre Glo y la luminiscencia se midió en un lector de placas apropiado.

5 Los datos se normalizaron con el control de DMSO y se expresaron como fracción superviviente como una función de la dosis de inhibidor. Las curvas de respuesta a la dosis que se usaron para determinar los valores de SF₅₀ se sometieron a transformación logarítmica y se analizaron por análisis de regresión no lineal (pendiente variable) usando Prism (GraphPad Software, Inc.)

10 Datos biológicos

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo bioquímico de TNKS1/PARP que se ha descrito en lo que antecede:

15 IQ-001, IQ-002, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-022, IQ-023, IQ-024, IQ-025, IQ-026, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

20 Todos los compuestos sometidos a ensayo tienen un CI₅₀ de TNKS1 de menos de 1 µM.

Los siguientes compuestos tienen un CI₅₀ de TNKS1 de menos de 0,1 µM:

25 IQ-002, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-010, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-022, IQ-023, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-044, IQ-045, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-052, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

30 Los siguientes compuestos tienen un CI₅₀ de TNKS1 de menos de 0,05 µM:

IQ-002, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-009, IQ-010, IQ-012, IQ-013, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-022, IQ-023, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-041, IQ-042, IQ-044, IQ-045, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059.

35 Por ejemplo, IQ-013 tiene un CI₅₀ de TNKS1 de 0,018 µM.

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo de indicador de Wnt-luciferasa que se ha descrito en lo que antecede:

40 IQ-001, IQ-002, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, , IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-043, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

45 Todos los compuestos tienen un CI₅₀ de Wnt de menos de 1 µM.

Los siguientes compuestos tienen un CI₅₀ de Wnt de menos de 0,3 µM:

50 IQ-002, IQ-003, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-009, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

55 Los siguientes compuestos tienen un CI₅₀ de Wnt de menos de 0,1 µM:

IQ-006, IQ-009, IQ-013, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-019, IQ-020, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-042, IQ-044, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-051, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

60 Por ejemplo, IQ-013 tiene un CI₅₀ de Wnt de 0,045 µM.

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo de inhibición de células tumorales que se ha descrito en lo que antecede (células COLO320DM):

65

IQ-001, IQ-002, IQ-003, IQ-004, IQ-005, IQ-006, IQ-007, IQ-008, IQ-009, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-024, IQ-025, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-034, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-041, IQ-042, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-050, IQ-051, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-058, IQ-059.

5

Todos los compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (COLO320DM) de menos de 10 µM.

Los siguientes compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (COLO320DM) de menos de 5 µM:

10 IQ-002, IQ-003, IQ-005, IQ-006, IQ-009, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014, IQ-015, IQ-016, IQ-017, IQ-018, IQ-019, IQ-020, IQ-021, IQ-024, IQ-027, IQ-028, IQ-029, IQ-030, IQ-031, IQ-032, IQ-033, IQ-035, IQ-036, IQ-037, IQ-038, IQ-039, IQ-040, IQ-042, IQ-044, IQ-045, IQ-046, IQ-047, IQ-048, IQ-049, IQ-051, IQ-052, IQ-053, IQ-054, IQ-055, IQ-056, IQ-057, IQ-059.

15 Los siguientes compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (COLO320DM) de menos de 1 µM:

IQ-009, IQ-013, IQ-017, IQ-019, IQ-021, IQ-029, IQ-031, IQ-032, IQ-044, IQ-053, IQ-054, IQ-055.

Por ejemplo, IQ-013 tiene un SF₅₀ de inhibición celular (COLO320DM) de 0,98 µM (réplica 1,12 µM).

20

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo de inhibición de células tumorales que se ha descrito en lo que antecede (células HT55):

IQ-002, IQ-004, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-015, IQ-018, IQ-041, IQ-048, IQ-054, IQ-059.

25

Todos los compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de menos de 10 µM.

Los siguientes compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de menos de 5 µM:

30 IQ-004, IQ-011, IQ-012, IQ-015, IQ-018, IQ-041, IQ-048, IQ-054.

Por ejemplo, IQ-012 tiene un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de 1,7 µM (réplica 1,8 µM).

35 Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo de inhibición de células tumorales que se ha descrito en lo que antecede (células SW620):

IQ-011, IQ-012.

40

Todos los compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (SW620) de menos de 10 µM.

Por ejemplo, IQ-012 tiene un SF₅₀ de inhibición celular (SW620) de 3,0 µM (réplica 1,7 µM).

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo clonogénico a largo plazo que se ha descrito en lo que antecede (células HT55):

45

IQ-002, IQ-004, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014.

Todos los compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de menos de 10 µM.

50 Los siguientes compuestos tienen un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de menos de 5 µM:

IQ-002, IQ-011, IQ-012, IQ-013, IQ-014.

Por ejemplo, IQ-013 tiene un SF₅₀ de inhibición celular (HT55) de 1,6 µM.

55

Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en el ensayo clonogénico a largo plazo que se ha descrito en lo que antecede (células DLD1):

IQ-002.

60

IQ-002 tiene un SF₅₀ de inhibición celular (DLD1) de 2,3 µM.

65 Lo anterior ha descrito los principios, formas de realización preferidas y modos de operación de la presente invención. No obstante, la invención no se debería interpretar como limitada a las formas de realización particulares que se analizan. En su lugar, las formas de realización que se han descrito en lo que antecede se deberían considerar como ilustrativas más que restrictivas. Se debería apreciar que los trabajadores expertos en la materia

pueden realizar variaciones en esas formas de realización sin apartarse del ámbito de la presente invención.

Referencias

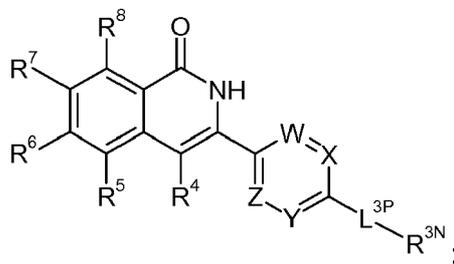
- 5 Con el fin de describir y de desvelar más plenamente la invención y el estado de la técnica al que se refiere la invención, en el presente documento se cita una serie de publicaciones. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.
- 10 Adaimy et al., 2007 "Mutation in WNT 10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 81, págs. 821 - 828.
- Ashworth et al., 2013, "3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-one compounds and their therapeutic use", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2013/132253 A1 publicada el 12 de septiembre de 2013.
- Balemans et al., 2001, "Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST)", *Hum. Mol. Genet.*, Vol. 10, págs. 537 - 543.
- 15 Balemans et al., 2002, "Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease", *J. Med. Genet.*, Vol. 39, págs. 91 - 97.
- Bao et al., 2012, "Inhibition of tankyrases induces Axin stabilization and blocks Wnt signalling in breast cancer cells", *PLoS One*, Vol. 7, n.º 11, e48670.
- Bergmann et al., 2006, "Mutations in the gene encoding the Wnt-signaling component R-spondin 4 (RSPO4) cause autosomal recessive anonychia", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 79, págs. 1105 - 1109.
- 20 Blaydon et al., 2006, "The gene encoding R-spondin 4 (RSPO4), a secreted protein implicated in Wnt signaling, is mutated in inherited anonychia", *Nat. Genet.*, Vol. 38, págs. 1245 - 1247.
- Caricasole et al., 2003, "The Wnt pathway, cell-cycle activation and beta-amyloid: novel therapeutic strategies in Alzheimer's disease?", *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol. 24, págs. 233 - 238.
- 25 Casás-Selves et al., 2012, "Tankyrase and the canonical Wnt pathway protect lung cancer cells from EGFR inhibition", *Cancer Research*, Vol. 72, n.º 16, págs. 4154 - 4164.
- Chang et al., 2005, "Tankyrase-1 polymerization of poly(ADP-ribose) is required for spindle structure and function", *Nat. Cell Biol.*, Vol. 7, n.º 11, págs. 1133 - 1139.
- Cho-Park et al., 2013, "Proteasome regulation by ADP-ribosylation", *Cell*, Vol. 153, n.º 3, págs. 614 - 627.
- 30 Christodoulides et al., "WNT10B mutations in human obesity", *Diabetologia*, Vol. 49, págs. 678 - 684.
- Daniels, 2004, "Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2", *Science*, Vol. 306, No 5697, págs. 876 - 879.
- Deng et al., 2002, "Telomeric proteins regulate episomal maintenance of Epstein-Barr virus origin of plasmid replication", *Mol. Cell*, Vol. 9, págs. 493 - 503.
- 35 Distler et al., 2012, "Inactivation of tankyrases reduces experimental fibrosis by inhibiting canonical Wnt signalling", *Ann. Rheum. Dis.*, 12 de noviembre de 2012, publicación electrónica anterior a la impresión.
- Dorsch et al., 2014, "(Aza-)isoquinolinone derivatives", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2014/023390 A2 publicada el 13 de febrero de 2014.
- 40 Fancy et al., 2011, "Axin2 as regulatory and therapeutic target in newborn brain injury and remyelination", *Nat. Neurosci.*, Vol. 14, págs. 1009 - 1016.
- Fujio et al., 2004, "Fused heterocyclic compound and medicinal use thereof", publicación de solicitud de patente europea con número EP 1 396 488 A1 publicada el 10 de marzo de 2004.
- Fujio et al., 2004, "Fused heterocyclic compound and medicinal use thereof", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 02/094790 A1 publicada el 28 de noviembre de 2002.
- 45 Fujio et al., 2005, "Isoquinoline compounds and pharmaceutical use thereof", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2005/113540 A1 publicada el 01 de diciembre de 2005.
- Gong et al., 2001, "LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development", *Cell*, Vol. 107, págs. 513 - 523.
- 50 Grzeschik et al., 2007, "Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia", *Nat. Genet.*, Vol. 39, págs. 833 - 835.
- Harley, 2008, "Telomerase and cancer therapeutics", *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 8, n.º 3, págs. 167 - 169.
- Hattori et al., 2005, "1-(2H)-isoquinolone derivatives and use thereof as anticancer agents", publicación de patente internacional con número WO 2005/075432 A1 publicada el 18 de agosto de 2005.
- Hattori et al., 2006, "1-(2H)-Isoquinolone derivative", publicación de patente europea con número EP 1 724 262 A1, publicada el 22 de noviembre de 2006.
- 55 Hsiao et al., 2008, "Tankyrase function at telomeres, spindle poles, and beyond", *Biochimie*, Vol. 90, n.º 1, págs. 83 - 92.
- Hsiao et al., 2009, "Sister telomeres rendered dysfunctional by persistent cohesion are fused by NHEJ", *J. Cell. Biol.*, Vol. 184, n.º 4, págs. 515 - 526.
- 60 Huang et al., 2009, "Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling", *Nature*, Vol. 461, n.º 7264, págs. 614 - 620.
- James et al., 2012, "WIKI4, a novel inhibitor of tankyrase and Wnt/ β -catenin signaling", *PLoS One*, Vol. 7, n.º 12, e50457.
- 65 Johnson et al., 2004, "Isoquinolinone derivatives and their use as therapeutic agents", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2004/058717 A1 publicada el 15 de julio de 2004.
- Kaelin, 2009, "Synthetic lethality: a framework for the development of wiser cancer therapeutics", *Genome Med.*,

- Vol. 1, n.º 10, p. 99.
- Kozlovsky et al., 2002, "GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia", *Eur. Neuropsychopharmacol.*, Vol. 12, págs. 13 - 25.
- 5 Krishnakumar et al., 2010, "The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets", *Mol. Cell.*, Vol. 39, n.º 1, págs. 8 - 24.
- Lammi et al., 2004, "Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 74, págs. 1043 - 1050.
- Le et al., 2004, "A versatile total synthesis of benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids using lithiated toluamide-benzonitrile cycloaddition", *J. Org. Chem.*, Vol. 69, págs. 2768 - 2772.
- 10 Li et al., 2010, "Platinum(II)-catalyzed intramolecular cyclization of alkynylbenzonitriles: synthesis of 1-alkoxyisoquinolines and isoquinolones", *Tetrahedron Letters*, Vol. 51, págs. 6422 - 6425.
- Li et al., 2011, "Herpes Simplex Virus Requires PARP Activity for Efficient Replication and Induces ERK-dependent Phosphorylation and ICP0-dependent Nuclear Localization of Tankyrase 1", *J. Virol.*, Vol. 86, págs. 492 - 503.
- 15 Lord et al., 2008, "Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors", *Curr. Opin. Pharmacol.*, Vol. 8, n.º 4, págs. 363 - 369.
- Loughlin et al., 2004, "Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 101, págs. 9757 - 9762.
- 20 McCabe et al., 2009a, "Materials and methods for exploiting synthetic lethality in BRCA-associated cancers", publicación de patente internacional con número WO 2009/027650 A1 publicada el 05 de marzo de 2009.
- McCabe, 2009b, "Targeting Tankyrase 1 as a therapeutic strategy for BRCA-associated cancer", *Oncogene*, Vol. 28, n.º 11, págs. 1465 - 1470.
- McLure et al., 2013, "Treatment of diseases by epigenetic regulation", publicación de solicitud de patente de EE. UU. con número US 2013/0281397 A1 publicada el 24 de octubre de 2013.
- 25 Merchant et al., 1984, "Synthesis of Heterocyclic Compounds involving Reactions of Indan-1-ones", *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, Vol. 23, págs. 863 - 865.
- Miyaoka et al., 1999, "Increased expression of Wnt-1 in schizophrenic brains", *Schizophr. Res.*, Vol. 38, págs. 1 - 6.
- 30 Moon et al., 2004, "WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies", *Nat. Rev. Genet.*, Vol. 5, págs. 691 - 701.
- Mudher et al., 2002, "Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?", *Trends Neurosci.*, Vol. 25, págs. 22 - 26.
- Musso et al., 2003, "Indanylidenes. 1. Design and synthesis of (E)-2-(4,6-difluoro-1-indanylidene)acetamide, a potent, centrally acting muscle relaxant with antiinflammatory and analgesic activity", Vol. 46, págs. 399 - 408.
- 35 Papeo et al., 2013, "3-Phenyl-isoquinolin-1(2H)-one derivatives as PARP-1 inhibitors", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2013/076090 A1 publicada el 30 de mayo de 2013.
- Parma et al., 2006, "R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy", *Nat. Genet.*, Vol. 38, págs. 1304 - 1309.
- 40 Riffell et al., 2012, "Tankyrase-targeted therapeutics: expanding opportunities in the PARP family", *Nat. Rev. Drug Discovery*, Vol. 11, n.º 12, págs. 923 - 936.
- Robitaille et al., 2002, "Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy", *Nat. Genet.*, Vol. 32, págs. 326 - 330.
- Shkreli et al., 2011, "Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling", *Nat. Med.*, presentada para su publicación.
- 45 Threadgill et al., 2014, "Tankyrase inhibitors", publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2014/087165 A1 publicada el 12 de junio de 2014.
- Turner et al., 2004, "Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers", *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 4, n.º 10, págs. 814 - 819.
- 50 Varallo et al., 2003, "Beta-catenin expression in Dupuytren's disease: potential role for cell-matrix interactions in modulating beta-catenin levels in vivo and in vitro", *Oncogene*, Vol. 22, págs. 3680 - 3684.
- Waalder et al., 2012, "A novel tankyrase inhibitor decreases canonical Wnt signaling in colon carcinoma cells and reduces tumor growth in conditional APC mutant mice", *Cancer Research*, Vol. 72, n.º 11, págs. 2822 - 2832.
- Wang et al., 2011, "Cardiac induction of embryonic stem cells by a small molecule inhibitor of Wnt/beta-catenin signaling", *ACS Chem. Biol.*, Vol. 6, págs. 192 - 197.
- 55 Wong et al., 2008, "Compounds for the prevention and treatment of cardiovascular diseases", publicación de solicitud de patente de EE. UU. con número US 2008/0188467 A1 publicada el 07 de agosto de 2008.
- Woods et al., 2006, "Mutations in WNT7A cause a range of limb malformations, including Fuhrmann syndrome and Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel phocomelia syndrome", *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 79, págs. 402 - 408.
- 60 Xu et al., 2004, "Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair", *Cell*, Vol. 116, págs. 883 - 895.
- Yeh et al., 2007, "Insulin-stimulated exocytosis of GLUT4 is enhanced by IRAP and its partner tankyrase", *Biochem. J.*, Vol. 402, págs. 279 - 290.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



en donde:

- 10 W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z; o
 W es N, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z; o
 W es CR^W, X es N, Y es CR^Y y Z es CR^Z; o
 W es N, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es N; o
 W es CR^W, X es N, Y es N y Z es CR^Z; o
 15 W es N, X es CR^X, Y es N y Z es CR^Z; o
 W es N, X es N, Y es CR^Y y Z es CR^Z;

en donde:

- 20 -R^W es, de forma independiente, -H o -F;
 -R^X es, de forma independiente, -H o -F;
 -R^Y es, de forma independiente, -H o -F; y
 -R^Z es, de forma independiente, -H o -F;

25 y en donde:

-L^{3P} - es, de forma independiente, un enlace simple covalente o -L^{3PL}-;

en donde:

- 30 -L^{3PL} - es, de forma independiente, -L^{3PR1}-, -C(=O)-, -L^{3PR2}-C(=O)-, -S(=O)₂-,
 -L^{3PR3}-S(=O)₂ o -O-L^{3PR4}-;
 en donde:

- 35 cada -L^{3PR1} - es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR2} - es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR3} - es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;
 cada -L^{3PR4} - es alquileo C₁₋₄ saturado lineal o ramificado;

40 y en donde:

-R^{3N} es, de forma independiente, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B o -NR^CR^D;

en donde:

- 45 cada -R^A es, de forma independiente:
 -R^{A1}, -R^{A2}, -R^{A3}, -R^{A4}, -R^{A5}, -L^A-R^{A2}, -L^A-R^{A3}, -L^A-R^{A4} o -L^A-R^{A5};

50 cada -R^{A1} es alquilo C₁₋₆ saturado lineal o ramificado,

y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S1};

cada -R^{A2} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado,

- 55 y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^{S2C};

cada $-R^{A3}$ es heterociclilo C_{3-7} no aromático,

y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{S2C}$,
y está opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{SN}$;

5

cada $-R^{A4}$ es, de forma independiente, fenilo o naftilo,

y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^{S3C}$;

10

cada $-R^{A5}$ es heteroarilo C_{5-10} ,

y está opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{S3C}$,
y está opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{SN}$;

15

cada $-L^A$ es alqueno C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

y en donde:

20

cada $-R^{S1}$ es, de forma independiente:

25

-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{TT}$,
-OCF₃,
-NH₂, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, $-R^{TM}$,
-C(=O)OH, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,
-C(=O)NH₂, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$, $-C(=O)R^{TM}$,
-NHC(=O)R^{TT}, $-NR^{TN}C(=O)R^{TT}$,
-NHC(=O)NH₂, $-NHC(=O)NHR^{TT}$, $-NHC(=O)NR^{TT}_2$, $-NHC(=O)R^{TM}$,
- $NR^{TN}C(=O)NH_2$, $-NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2$, $-NR^{TN}C(=O)R^{TM}$,
-NHC(=O)OR^{TT}, $-NR^{TH}C(=O)OR^{TT}$,
-OC(=O)NH₂, $-OC(=O)NHR^{TT}$, $-OC(=O)NR^{TT}_2$, $-OC(=O)R^{TM}$,
-C(=O)R^{TT},
-S(=O)₂NH₂, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$, $-S(=O)_2R^{TM}$,
-NHS(=O)₂R^{TT}, $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$,
-S(=O)₂R^{TT},
-CN, -NO₂, $-SR^{TT} o =O$;

35

cada $-R^{S2C}$ es, de forma independiente:

40

$-R^{TT}$,
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{TT}$,
 $-L^T-OH$, $-L^T-OR^{TT}$,
-CF₃, -OCF₃,
-NH₂, $-NHR^{TT}$, $-NR^{TT}_2$, $-R^{TM}$,
 $-L^T-NH_2$, $-L^T-NHR^{TT}$, $-L^T-NR^{TT}_2$, $-L^T-R^{TM}$,
-C(=O)OH, $-C(=O)OR^{TT}$, $-OC(=O)R^{TT}$,
-C(=O)NH₂, $-C(=O)NHR^{TT}$, $-C(=O)NR^{TT}_2$, $-C(=O)R^{TM}$,
-NHC(=O)R^{TT}, $-NR^{TN}C(=O)R^{TT}$,
-NHC(=O)NH₂, $-NHC(=O)NHR^{TT}$, $-NHC(=O)NR^{TT}_2$, $-NHC(=O)R^{TM}$,
- $NR^{TN}C(=O)NH_2$, $-NR^{TN}C(=O)NHR^{TT}$, $-NR^{TN}C(=O)NR^{TT}_2$, $-NR^{TN}C(=O)R^{TM}$,
-NHC(=O)OR^{TT}, $-NR^{TH}C(=O)OR^{TT}$,
-OC(=O)NH₂, $-OC(=O)NHR^{TT}$, $-OC(=O)NR^{TT}_2$, $-OC(=O)R^{TM}$,
-C(=O)R^{TT},
-S(=O)₂NH₂, $-S(=O)_2NHR^{TT}$, $-S(=O)_2NR^{TT}_2$, $-S(=O)_2R^{TM}$,
-NHS(=O)₂R^{TT}, $-NR^{TN}S(=O)_2R^{TT}$,
-S(=O)₂R^{TT},
-CN, -NO₂, $-SR^{TT} o =O$;

55

60

cada $-R^{S3C}$ es, de forma independiente:

65

$-R^{TT}$,
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{TT}$,
 $-L^T-OH$, $-L^T-OR^{TT}$,
-CF₃, -OCF₃,

$-\text{NH}_2, -\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{R}^{\text{TM}}$
 $-\text{L}^{\text{T}}-\text{NH}_2, -\text{L}^{\text{T}}-\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{L}^{\text{T}}-\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{L}^{\text{T}}-\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{TT}}, -\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{TT}}$
 5 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{TT}}, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TT}}$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{TT}}, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{TT}},$
 10 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TT}},$
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TT}}, -\text{NR}^{\text{TN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TT}},$
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TT}},$
 15 $-\text{CN}, -\text{NO}_2$ o $-\text{SR}^{\text{TT}}$
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes $-\text{R}^{\text{S3C}}$, si se encuentran presentes, pueden formar juntos:
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;

cada $-\text{R}^{\text{SN}}$ es, de forma independiente:

20 $-\text{R}^{\text{TT}},$
 $-\text{L}^{\text{T}}-\text{OH}, -\text{L}^{\text{T}}-\text{OR}^{\text{TT}},$
 $-\text{L}^{\text{T}}-\text{NH}_2, -\text{L}^{\text{T}}-\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{L}^{\text{T}}-\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{L}^{\text{T}}-\text{R}^{\text{TM}},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TT}},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{TT}},$
 25 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{TT}}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{TT}}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TM}}$ o
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TT}};$

en donde:

30 cada $-\text{L}^{\text{T}}$ es alquileno C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-\text{R}^{\text{TT}}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado,
 cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está
 opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{\text{TTT}}$, en donde $-\text{R}^{\text{TTT}}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 35 cada $-\text{R}^{\text{TN}}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-\text{R}^{\text{TM}}$ es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o
 diazepano, y está:

40 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-\text{R}^{\text{TMM}}, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TMM}},$
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TMM}}, -\text{F}, -\text{NH}_2, -\text{NHR}^{\text{TMM}}, -\text{NR}^{\text{TMM}}_2, -\text{OH}$ y $-\text{OR}^{\text{TMM}};$ y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente,* con un grupo seleccionado de
 entre: $-\text{R}^{\text{TMM}}, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{TMM}}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{TMM}}$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{TMM}};$
 en donde cada $-\text{R}^{\text{TMM}}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6}
 saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo;

45 y en donde:

$-\text{R}^{\text{B}}$ es, de forma independiente, $-\text{R}^{\text{B1}}, -\text{R}^{\text{B2}}$ o $-\text{L}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{B2}};$
 $-\text{R}^{\text{B1}}$ es alquilo C_{1-6} saturado lineal o ramificado y está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OR}^{\text{BB}},$ en donde $-\text{R}^{\text{BB}}$
 es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 50 $-\text{R}^{\text{B2}}$ es cicloalquilo C_{3-6} saturado; y
 $-\text{L}^{\text{B}}$ es alquileno C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

y en donde:

55 $-\text{NR}^{\text{CD}}$ es, de forma independiente, $-\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{D1}}, -\text{NR}^{\text{C2}}\text{R}^{\text{D2}}, -\text{NR}^{\text{C3}}\text{R}^{\text{D3}}, -\text{NR}^{\text{C4}}\text{R}^{\text{D4}}$ o $-\text{NR}^{\text{C5}}\text{R}^{\text{D5}};$

en donde:

60 $-\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{D1}}$ es un grupo heterociclilo no aromático monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo, en donde
 exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos
 átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo
 son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en
 el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $\text{S}(=\text{O})$ o $\text{S}(=\text{O})_2;$ y en donde dicho grupo
 heterociclilo no aromático monocíclico está:

65 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-\text{R}^{\text{NC}},$ y

opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{NN}$;

$-NR^{C^2}R^{D^2}$ es un grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático bicíclico condensado está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{NN}$;

$-NR^{C^3}R^{D^3}$ es un grupo heterociclilo no aromático con puente que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático con puente está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{NN}$;

$-NR^{C^4}R^{D^4}$ es un grupo heterociclilo no aromático espiro que tiene de 6 a 12 átomos en el anillo, en donde exactamente 1 de dichos átomos en el anillo es un heteroátomo en el anillo, y es N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son ambos N, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y O, o exactamente 2 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, y son N y S, o exactamente 3 de dichos átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es N, y cada uno de los otros dos es, de forma independiente, N, O o S, en donde dicho S está opcionalmente en forma de $S(=O)$ o $S(=O)_2$; y en donde dicho grupo heterociclilo no aromático espiro está:

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo $-R^{NN}$;

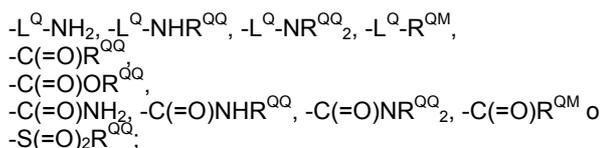
en donde:

cada $-R^{NC}$ es, de forma independiente:

$-R^{QQ}$,
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, $-OR^{QQ}$,
-L^Q-OH, $-L^Q-OR^{QQ}$,
-CF₃, -OCF₃,
-NH₂, $-NHR^{QQ}$, $-NR^{QQ}_2$, $-R^{QM}$,
-L^Q-NH₂, $-L^Q-NHR^{QQ}$, $-L^Q-NR^{QQ}_2$, $-L^Q-R^{QM}$,
-C(=O)OH, $-C(=O)OR^{QQ}$, $-OC(=O)R^{QQ}$,
-C(=O)NH₂, $-C(=O)NHR^{QQ}$, $-C(=O)NR^{QQ}_2$, $-C(=O)R^{QM}$,
-NHC(=O)R^{QQ}, $-NR^{QN}C(=O)R^{QQ}$,
-NHC(=O)NH₂, $-NHC(=O)NHR^{QQ}$, $-NHC(=O)NR^{QQ}_2$, $-NHC(=O)R^{QM}$,
-NR^{QN}C(=O)NH₂, $-NR^{QN}C(=O)NHR^{QQ}$,
-NR^{QN}C(=O)NR^{QQ}₂, $-NR^{QN}C(=O)R^{QM}$,
-NHC(=O)OR^{QQ}, $-NR^{QN}C(=O)OR^{QQ}$,
-OC(=O)NH₂, $-OC(=O)NHR^{QQ}$, $-OC(=O)NR^{QQ}_2$, $-OC(=O)R^{QM}$,
-C(=O)R^{QQ},
-S(=O)₂NH₂, $-S(=O)_2NHR^{QQ}$, $-S(=O)_2NR^{QQ}_2$, $-S(=O)_2R^{QM}$,
-NHS(=O)₂R^{QQ}, $-NR^{QNS}(=O)_2R^{QQ}$,
-S(=O)₂R^{QQ},
-CN, -NO₂, $-SR^{QQ}$ o =O;

cada $-R^{NN}$ es, de forma independiente:

$-R^{QQ}$,
-L^Q-OH, $-L^Q-OR^{QQ}$,



5

en donde:

cada $-L^Q$ - es alquileno C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{QQ}$ es, de forma independiente, $-R^{QQ1}$, $-R^{QQ2}$ o $-R^{QQ3}$;
 cada $-R^{QQ1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado o cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado; y está opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-OR^{QQ}$;
 cada $-R^{QQ2}$ es, de forma independiente, fenilo o bencilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$;
 cada $-R^{QQ3}$ es, de forma independiente, heteroarilo C_{5-6} ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$;
 cada $-R^{QQQ}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{QN}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{QM}$ es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

10

15

20

25

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$, $-S(=O)_2R^{QMM}$, $-F$, $-NH_2$, $-NHR^{QMM}$, $-NR^{QMM}_2$, $-OH$ y $-OR^{QMM}$; y
 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario, si se encuentra presente*, con un grupo seleccionado de entre: $-R^{QMM}$, $-C(=O)R^{QMM}$, $-C(=O)OR^{QMM}$ y $-S(=O)_2R^{QMM}$;
 en donde cada $-R^{QMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo;

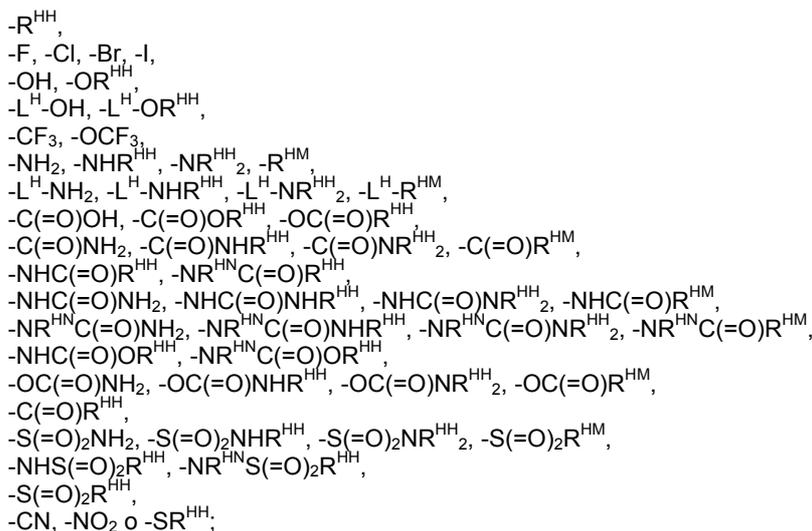
y en donde:

$-NR^{C5}R^{D5}$ es, de forma independiente: *1H*-pirrol-1-ilo; *2H*-isoindol-2-ilo; *1H*-indol-1-ilo; *1H*-pirazol-1-ilo; *1H*-benzoimidazol-1-ilo; *1H*-imidazol-1-ilo; *2H*-indazol-2-ilo; *1H*-indazol-1-ilo; *4H*-[1,2,4]triazol-4-ilo; *1H*-[1,2,3]triazol-1-ilo; *2H*-[1,2,3]triazol-2-ilo; *1H*-[1,2,4]triazol-1-ilo; *1H*-benzotriazol-1-ilo; o *1H*-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-R^H$;

30

en donde cada $-R^H$ es, de forma independiente:

35



40

45

50

55

en donde:

cada $-L^H$ - es alquileno C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HH}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo; en donde dicho alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado está opcionalmente sustituido con $-OH$ o $-OR^{HH}$, en donde $-R^{HH}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HN}$ es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;
 cada $-R^{HM}$ es, de forma independiente, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano o diazepano, y está:

60

65

opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos seleccionados de entre:

$-R^{HMM}$, $-C(=O)R^{HMM}$, $-S(=O)_2R^{HMM}$, $-F$, $-NH_2$, $-NHR^{HMM}$, $-NR^{HMM}_2$, $-OH$ y $-OR^{HMM}$; y

5 opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo seleccionado de entre: $-R^{HMM}$, $-C(=O)R^{HMM}$, $-C(=O)OR^{HMM}$ y $-S(=O)_2R^{HMM}$;

en donde cada $-R^{HMM}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} saturado, cicloalquil C_{3-6} -metilo saturado, fenilo o bencilo;

10 y en donde:

$-R^5$ es, de forma independiente, $-R^{5A}$, $-R^{5B}$, $-R^{5C}$ o $-R^{5D}$;

$-R^{5A}$ es $-CN$;

15 $-R^{5B}$ es, de forma independiente, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHR^{5B1}$ o $-CH_2NR^{5B1}R^{5B2}$.

$-R^{5C}$ es, de forma independiente, $-CH_2NHC(=O)R^{5C1}$ o $-CH_2NR^{5C2}C(=O)R^{5C1}$; y

$-R^{5D}$ es, de forma independiente, $-CH_2NHS(=O)_2R^{5D1}$ o $-CH_2NR^{5D2}S(=O)_2R^{5D1}$;

en donde:

20 cada $-R^{5B1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

cada $-R^{5B2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

cada $-R^{5C1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

cada $-R^{5C2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

25 cada $-R^{5D1}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado; y

cada $-R^{5D2}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado;

y en donde:

$-R^4$ es $-H$;

30 $-R^6$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$; y

$-R^7$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$; y

$-R^8$ es, de forma independiente, $-H$ o $-F$.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

35 W es CR^W , X es CR^X , Y es CR^Y y Z es CR^Z .

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

40 $-R^W$, si se encuentra presente, es $-H$;

$-R^X$, si se encuentra presente, es $-H$;

$-R^Y$, si se encuentra presente, es $-H$; y

$-R^Z$, si se encuentra presente, es $-H$.

45 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde $-L^{3P}$ es un enlace simple covalente.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde $-L^{3P}$ es $-L^{3PL}$.

50 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde $-L^{3PL}$, si se encuentra presente, es $-L^{3PR1}$.

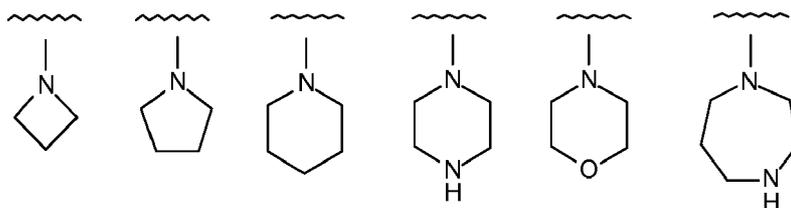
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada $-L^{3PR1}$, si se encuentra presente, es $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ o $-C(Me)_2$.

55 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde $-R^{3N}$ es $-NR^C R^D$.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

60 opcionalmente sustituido *en carbono* con uno o más grupos $-R^{NC}$, y

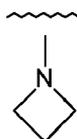
opcionalmente sustituido *en nitrógeno secundario*, si se encuentra presente, con un grupo $-R^{NN}$.



10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, se selecciona, de forma independiente, de entre los siguientes grupos, y está:

5

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

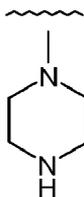


10

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, $-NR^{C1}R^{D1}$, si se encuentra presente, es el grupo siguiente, y está:

15

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



20

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde cada $-R^{NC}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

25

$-R^{QQ}$,
 $-OH$, $-OR^{QQ}$
 $-NH_2$, $-NHR^{QQ}$, $-NR^{QQ}_2$ o $-R^{QM}$.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde cada $-R^{NN}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

30

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

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde cada $-R^{QQ}$, si se encuentra presente, es $-R^{QQ3}$.

35

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, heteroarilo C_{5-6} ; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

40

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde cada $-R^{QQ3}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo; y está opcionalmente sustituido con $-R^{QQQ}$.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es alquilo C_{1-4} saturado lineal o ramificado.

45

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde cada $-R^{QQQ}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente, $-Me$.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde $-NR^{C5}R^{D5}$, si se encuentra presente, es, de forma independiente: 1*H*-pirrol-1-ilo; 1*H*-pirazol-1-ilo; 1*H*-imidazol-1-ilo; 4*H*-[1,2,4]triazol-

4-ilo; 1*H*[1,2,3]triazol-1-ilo; 2*H*[1,2,3]triazol-2-ilo; 1*H*[1,2,4]triazol-1-ilo; o 1*H*-tetrazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^H.

5 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde -NR^{C5}R^{D5}, si se encuentra presente, es 1*H*-imidazol-1-ilo; y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^H.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde cada -R^H, si se encuentra presente, es, de forma independiente:

10 -L^H-OH o -L^{HH}-OR^{HH}.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde cada -R^H, si se encuentra presente, es, de forma independiente, -R^{HH}.

15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde cada -R^{HH}, si se encuentra presente, es -Me.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde -R⁵ es -R^{5A}.

20 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde -R⁶ es -H.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales, N-óxidos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo: IQ-001 a IQ-060.

25 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

30 28. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclado de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

35 29. Un método *in vitro* de inhibición de la función PARP en una célula, inhibición de la función TNKS1 y/o TNKS2 en una célula, o inhibición de la señalización Wnt en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

30 30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

40 31. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en un método de tratamiento de una afección proliferativa.

32. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en un método de tratamiento de cáncer.

45 33. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 30, en un método de tratamiento de:

cáncer de cabeza y de cuello; cáncer del sistema nervioso; cáncer de pulmón/mediastino; cáncer de mama; cáncer de esófago; cáncer de estómago; cáncer de hígado; cáncer de las vías biliares; cáncer de páncreas; cáncer de intestino delgado; cáncer de intestino grueso; cáncer ginecológico; cáncer genito-urinario; cáncer de la glándula tiroides; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de piel; sarcoma óseo; sarcoma de tejidos blandos; neoplasia pediátrica; enfermedad de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma; leucemia; o metástasis procedente de un sitio primario desconocido; o

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

55 enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; enfermedad de la piel de Dupuytren; agenesia dental; defectos vasculares en el ojo; síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG); vitreorretinopatía exudativa; vitreorretinopatía exudativa familiar; angiogénesis retiniana esquizofrenia; osteoporosis; hipoplasia dérmica; cambio de sexo XX; regresión y virilización del conducto de Müller; síndrome de SERKAL; anoniquia; hiponiquia; esclerosteosis; enfermedad de Van Buchem; síndrome de Fuhrmann; hipoplasia odonto-onico-dérmica; diabetes de tipo 2; obesidad; obesidad de inicio temprano; una nefropatía, tal como nefropatía asociada al VIH; enfermedad coronaria temprana; defectos de densidad ósea; síndrome de tetra-amelia; malformación de mano dividida/pie dividido; duplicación caudal; síndrome de Fuhrmann; displasia

odonto-onico-dérmica; displasia esquelética; hipoplasia dérmica focal; anoniquia autosómica recesiva; o defectos del tubo neural.