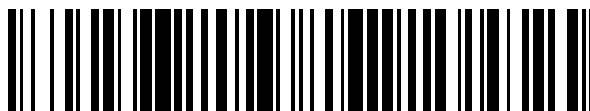


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 048**

51 Int. Cl.:

C07D 311/20	(2006.01) C07D 217/02	(2006.01)
C07D 311/94	(2006.01) C07D 217/08	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) C07D 311/22	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01) C07D 401/12	(2006.01)
C07D 405/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/37	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	
C07D 311/12	(2006.01)	
C07D 311/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2011** **PCT/US2011/031274**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11127070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2011** **E 11715346 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2555768**

54 Título: **Inhibidores de IRE-1**

30 Prioridad:

05.04.2010 US 320975 P

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

30.01.2019

73 Titular/es:

FOSUN ORINOVE PHARMATECH, INC. (100.0%)
Unit 211, A4, 218 Xinghu Street
Suzhou, CN

72 Inventor/es:

ZENG, QINGPING;
TORO, ANDRAS;
PATTERSON, JOHN BRUCE;
WADE, WARREN STANFIELD;
ZUBOVICS, ZOLTAN;
YANG, YUN y
WU, ZHIPENG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 698 048 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

Inhibidores de IRE-1

Campo de la invención

El campo de la invención incluye inhibidores de IRE-1 α y sus usos terapéuticos.

5 Antecedentes de la invención

El estrés del plegamiento de proteínas en el retículo endoplasmático de una célula inicia una cascada de transducción de señales denominada respuesta proteica desplegada o UPR. Una enzima clave, el inositol que requiere la enzima 1 (IRE-1 α), alivia el estrés del plegamiento de la proteína potenciando la actividad de la chaperona molecular y, por lo tanto, protege las células de la apoptosis inducida por el estrés. Los inhibidores de IRE-1 α son
10 útiles para tratar, al menos, enfermedades autoinmunes de células B, ciertos cánceres y algunas infecciones virales.

El documento WO2008154484, con el título "IRE-1A inhibitors", se refiere a compuestos que inhiben directamente la actividad de IRE-1 α in vitro, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El documento US6303652 (B1), con el título "BTK inhibitors and methods for their identification and use" proporciona inhibidores de BTK, métodos para su identificación y uso, y composiciones farmacéuticas que comprenden
15 inhibidores de BTK.

Zhang et al. (European Journal of Medicinal Chemistry, 45: 292-297) con el título "Docking and 3D-QSAR studies of 7-hydroxycoumarin derivatives as CK2 inhibitors" describe que la proteína quinasa CK2 está involucrada en una amplia gama de eventos fisiológicos. Los análogos de 3,8-dibromo-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (DBC) muestran una actividad inhibidora favorable dirigida a CK2 α . Se usaron dos métodos para construir modelos 3D-QSAR para
20 derivados de DBC. Los estudios basados en ligando (LB) se realizaron basándose en las conformaciones de energía más baja que emplean la regla de alineación de ajuste de átomo. Los modelos basados en receptores (RB) también se derivaron utilizando conformaciones bioactivas. Se emplearon mapas de contorno del modelo RB CoMSIA ($q^2 = 0,694$, $r^2 = 0,916$, N (n.º de componentes) = 7, $r^2_{pred} = 0,87$) incluyendo los campos aceptores de enlace estérico, electrónico, hidrofóbico y de hidrógeno para explicar los factores que afectaban a las actividades de los inhibidores.

Chilin et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 51: 752-759) con el título "Coumarin as Attractive Casein Kinase 2 (CK2) Inhibitor Scaffold: An Integrate Approach To Elucidate the Putative Binding Motif and Explain Structure-Activity Relationships" describen que la caseína quinasa 2 (CK2) es una proteína quinasa ubicua, esencial y altamente pleiotrópica cuya actividad constitutiva anormalmente alta se sospecha que subyace a su potencial patogénico en la neoplasia y otras enfermedades. En particular, se alega que el resto cumarina es una estructura inhibidora de CK2
30 atractiva. Se sintetizó y probó una pequeña biblioteca de cumarinas (más de 60), racionalizando la relación estructura-actividad observada. Además, el inhibidor más prometedor, 3,8-dibromo-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (DBC), se cristalizó en complejo con CK2, y el modo de unión experimental se utilizó para derivar un modelo de energía de interacción lineal (LIE).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la inhibición del empalme XBP-1 endógeno en células RPMI 8226 usando el inhibidor de IRE-1 α endorribonucleasa (Cmpd) 10 μ M y XBP-1s inducida por tapsigargina (Tg). Los productos de amplificación por PCR se pasaron por un gel de agarosa al 4% y se tiñeron con bromuro de etidio. Se muestra la imagen inversa.

La Figura 2 muestra la inhibición de la degradación dependiente de IRE1 regulada (RIDD) de Blos1 (Figura 2A) y CD59 (Figura 2B) en células humanas RPMI 8226 usando un inhibidor selectivo de IRE-1 α endorribonucleasa. GAPDH (Figura 2C) se muestra como un control. Las células fueron no tratadas o tratadas con 10 μ M de inhibidor IRE-1 α o 300 nM de tapsigargina (Tg) o ambos, o durante 2, 4, 6, 8, 16 ó 24 horas. Se recogió el ARN total y se realizó la RT-qPCR usando cebadores específicos para cada uno de los ARNm individuales. Los niveles de expresión se muestran como valores de Ct donde un ciclo de PCR se correlaciona con un cambio de 2 veces.

Figura 3A. Curso temporal del experimento descrito en el Ejemplo 44.

Figura 3B. Los resultados del análisis por RT-PCR se realizaron usando cebadores de XBP-1 murino específicos a partir del ARN total recogido de órganos específicos después del tratamiento intraperitoneal con un inhibidor de IRE-1 α (Ejemplo 44).

Figura 4A. Los resultados del análisis por RT-PCR se realizaron usando cebadores de XBP-1 específicos de murino a partir del ARN total recogido de órganos específicos después del tratamiento intravenoso con un inhibidor de IRE-1 α (Ejemplo 44).

Figura 4B. Los resultados del análisis por RT-PCR se realizaron usando cebadores de XBP-1 específicos de murino a partir del ARN total recogido de órganos específicos después del tratamiento oral con un inhibidor de IRE-1 α (Ejemplo 44).

Figura 5A. Curso temporal del experimento descrito en el Ejemplo 45.

Figura 5B. Resultados de la amplificación por RT-PCR de XBP-1 usando cebadores específicos humanos.

Figura 6A. Curso temporal del experimento descrito en el Ejemplo 46.

Figura 6B. Resultados de la amplificación por RT-PCR de XBP-1 usando cebadores específicos humanos.

5 Descripción detallada

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción referente a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Esta memoria descriptiva describe compuestos inhibidores de IRE-1 α y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; preparados purificados de inhibidores de IRE-1 α , compuestos y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos inhibidores de IRE-1 α y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; métodos para usar los compuestos de los inhibidores de IRE-1 α y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar terapéuticamente trastornos asociados con la respuesta de la proteína desplegada. Los pacientes que pueden tratarse incluyen aquellos con enfermedades autoinmunes de células B, ciertos cánceres y algunas infecciones virales. Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar para tratar trastornos asociados con la desintegración dependiente de IRE1 regulada (RIDD).

También se describen intermedios de compuestos inhibidores de IRE-1 α y métodos para sintetizar compuestos inhibidores de IRE-1 α tal como se expone en los Ejemplos específicos, a continuación.

20 Definiciones

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo", como se usa en este documento, significa un radical hidrocarburo monovalente saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("alquilo C1-C6") y puede ser lineal, ramificado o una combinación de los mismos. "Alquilo C1-C6" incluye alquilo C1-C5, alquilo C1-C4 y alquilo C1-C3. Los ejemplos de alquilos C1-C6 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, n-butilo, 2-butilo, pentilo y hexilo.

"Alcoxi", como se usa en la presente memoria, significa grupos -O-alquilo, donde "alquilo" es como se definió anteriormente, y puede ser lineal, ramificado o una combinación de los mismos. Los ejemplos de alcoxis C1-C6 incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo.

El término "perfluoroalquilo" significa un grupo alquilo como se definió anteriormente en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. El término "perfluoroalcoxi" significa un grupo alcoxi en el que el resto alquilo es un grupo perfluoroalquilo como se definió anteriormente.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "alcoxialquilo" significa radicales de la fórmula $C_aH_{2a+1}-O-(CH_2)_b-$, en la que a y b son independientemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

Un "cicloalquilo" es un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 14 miembros saturado o parcialmente saturado (es decir, un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros), tal como un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Ariilo", cuando se usa solo o como parte de otro término, significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 miembros (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros) y puede ser monocíclico o policíclico. Los ejemplos de ariilos incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

Un "heterociclo", "grupo heterocíclico" y "anillo heterocíclico" es un anillo monocíclico o policíclico (fusionado) saturado o parcialmente saturado de 4 a 14 miembros (es decir, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros, tal como un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre se puede oxidar opcionalmente, y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Un anillo heterocíclico se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los ejemplos de heterociclos incluyen azepinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, isobenzofuranilo, furazanilo, indolilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, quinolilo, naftiridinilo, fenoxazinilo, fenantridinilo, cromenilo, triazinilo, purinilo, benzotienilo, bencimidazolilo,

benzopiraniolo, benzotiazolilo, benzoazolilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]-tienilo, isotiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrahidroquinolinilo, indoliziniolo, isoindolilo, indazolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, tetrahidroquinolinilo y cinolinilo.

Un "heteroarilo" es un anillo monocíclico o policíclico (fusionado) saturado de 4 a 14 miembros (es decir, de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros), tal como un anillo monocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o un anillo bicíclico de 10 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre puede oxidarse opcionalmente, y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Un heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridilo, imidazolilo, pirrolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolilo, naftiridinilo e isoxazolilo.

Compuestos inhibidores de IRE-1 α

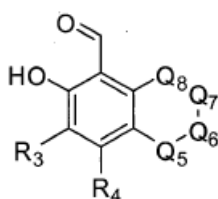
Los compuestos inhibidores IRE-1 α inhiben directamente IRE-1 α . Se entiende que los compuestos actúan a través de la inhibición de la actividad de ARNasa de la enzima. Los compuestos inhibidores de IRE-1 α pueden formar un complejo con IRE-1 α . Esta actividad se puede detectar como escisión de un sustrato de bucle de ARNm de mini-XBP-1 humano 5'-CAGUCCGCAGGACUG-3' (SEQ ID N°: 1) por IRE-1 α in vitro en 10 a 100%. Otros sustratos también se pueden usar para detectar el corte. Ver el documento US 2007/0105123.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α pueden cumplir uno o ambos de los siguientes criterios:

- Algunos compuestos inhiben la IRE-1 α en el ensayo in vitro con una IC₅₀ de aproximadamente 0,0005-20 μ M. Algunos de estos compuestos tienen una IC₅₀ en este ensayo de aproximadamente 1-20 μ M. Otros tienen una IC₅₀ en este ensayo de aproximadamente 0,1-1 μ M. Todavía otros tienen una IC₅₀ de aproximadamente 0,0005-0,1 μ M.
- Algunos compuestos inhiben la IRE-1 α en un ensayo de corte y empalme de XBP-1 in vivo (por ejemplo, en células de mieloma) con una EC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,05-80 μ M. Algunos de estos compuestos tienen un EC₅₀ en este ensayo de aproximadamente 10-80 μ M. Otros tienen una EC₅₀ en este ensayo de aproximadamente 1-10 μ M. Incluso otros tienen una EC₅₀ en este ensayo de aproximadamente 0,05-1 μ M.

Los compuestos están incluidos en una o más de las fórmulas abstractas que se describen a continuación. Ejemplos no limitativos de compuestos que caen dentro del alcance de estas fórmulas estructurales se proporcionan en las Tablas 1 y 2 y en los Ejemplos.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen fórmula estructural (A), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A)

en donde:

R3 y R4 son independientemente hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido; o alquilamino opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo o para el alcoxilo y alquilamino son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N u O y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionado entre N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3;

Q5, Q6, Q7 y Q8 (usados a lo largo de esta memoria descriptiva de manera intercambiable con Q5, Q6, Q7 y Q8), junto con el anillo de benceno al que están unidos, forman un anillo benzofusionado. En algunas realizaciones, Q7 es un enlace que conecta Q6 y Q8. El anillo benzo-fusionado puede o no ser completamente aromático.

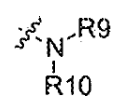
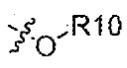
Q5 es CR₅, CR₅R₅', N, NR₅, NC=OR₅, O, S o C=O.

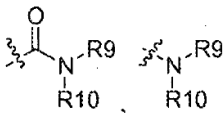
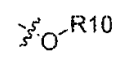
Q6 es CR₆, CR₆R₆', N, NR₆, NC=OR₆, O, S o C=O.

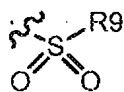
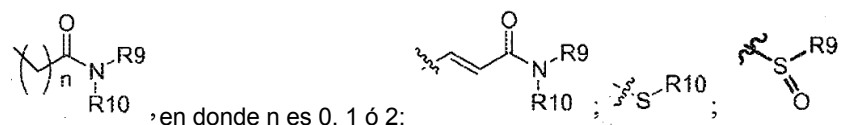
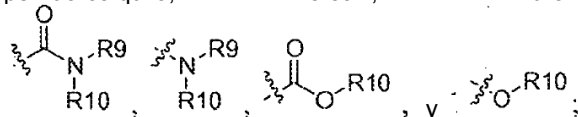
Q7 es CR7, CR7R7', N, NR7, NC=OR7, O, S, C=O, o un enlace; y

Q8 es CR8, CR8R8', N, NR8, NC=OR8, O, S, C=O.

Con la condición que: al menos uno de Q5, Q6, Q7 (cuando no es un enlace) y Q8 deban ser un heteroátomo seleccionado de N, S y O y Q5, Q6, Q7 y Q8 no formen enlaces O-O, O-N, O-S, o O=C-C=O,

- 5 R5, R5', R6, R6', R7, R7', R8 y R8' son independientemente hidrógeno; R21; ; ; alqueno, alquino o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo,

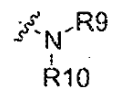
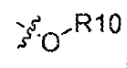
- 10 ; ; ; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, alquino, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

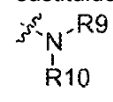
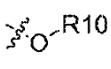
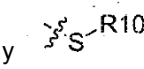
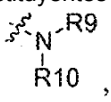
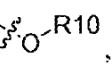
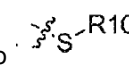


o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros,

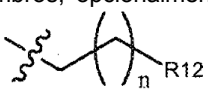
- 15 A condición de que:

1. R5, R5', R6, R6', R7, R7', R8 y R8' no son simultáneamente hidrógeno;

2. cuando R5, R5', R6, R6', R7, R7', R8 y R8' son independientemente  o , ninguno de Q5, Q6, Q7 y Q8 es N, O o S; y

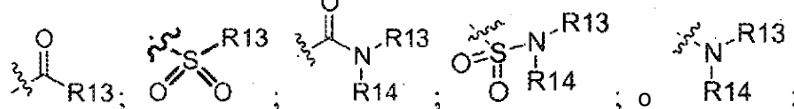
- 20 3. cuando R5, R5', R6, R6', R7, R7', R8 y R8' son independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de ;  y , entonces ; ; o  está unido a un átomo de carbono del heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

- 25 R9 y R10 son independientemente hidrógeno; alquilo; alcoxialquilo; perfluoroalcoxialquilo; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes seleccionados independientemente de R21; o , en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

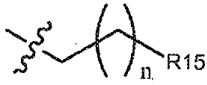
- 30 R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R11

R11 es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;



- 5 R12 es amino; alcoxi; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R11; un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R11; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R11;

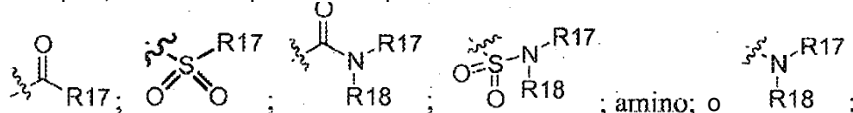
- 10 R13 es alquilo; alcoxilalquilo; perfluoroalcoxilalquilo; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente

sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; o , en donde s es 0, 1, 2 ó 3; y R14 es hidrógeno o R13; o

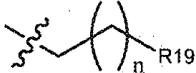
- 15 R13 y R14, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R16;

- 20 R15 es amino; alcoxi; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R21; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de R21;

R16 es hidrógeno; alquilo; arilo; heteroarilo que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; arilalquilo; heteroarilalquilo en el que el heteroarilo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;



- 25 R17 es alquilo; alcoxilalquilo; perfluoroalcoxilalquilo; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R21; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente

sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; o , en donde n es 0, 1, 2 ó 3; y R18 es hidrógeno o R17; o

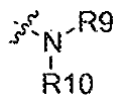
- 30 R17 y R18, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R20;

- 35 R19 es alcoxi; arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21;

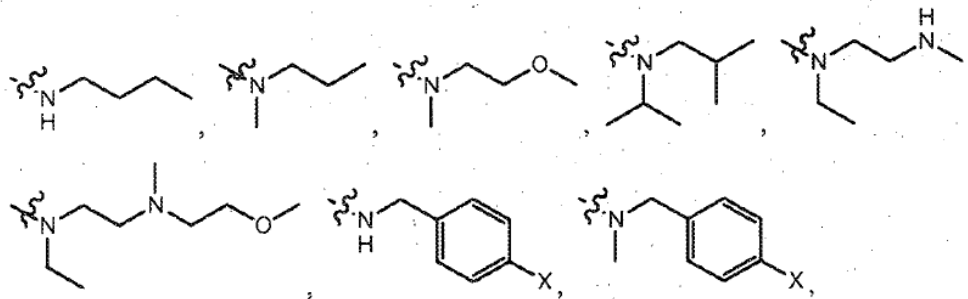
- 40 R20 es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21; o R21;

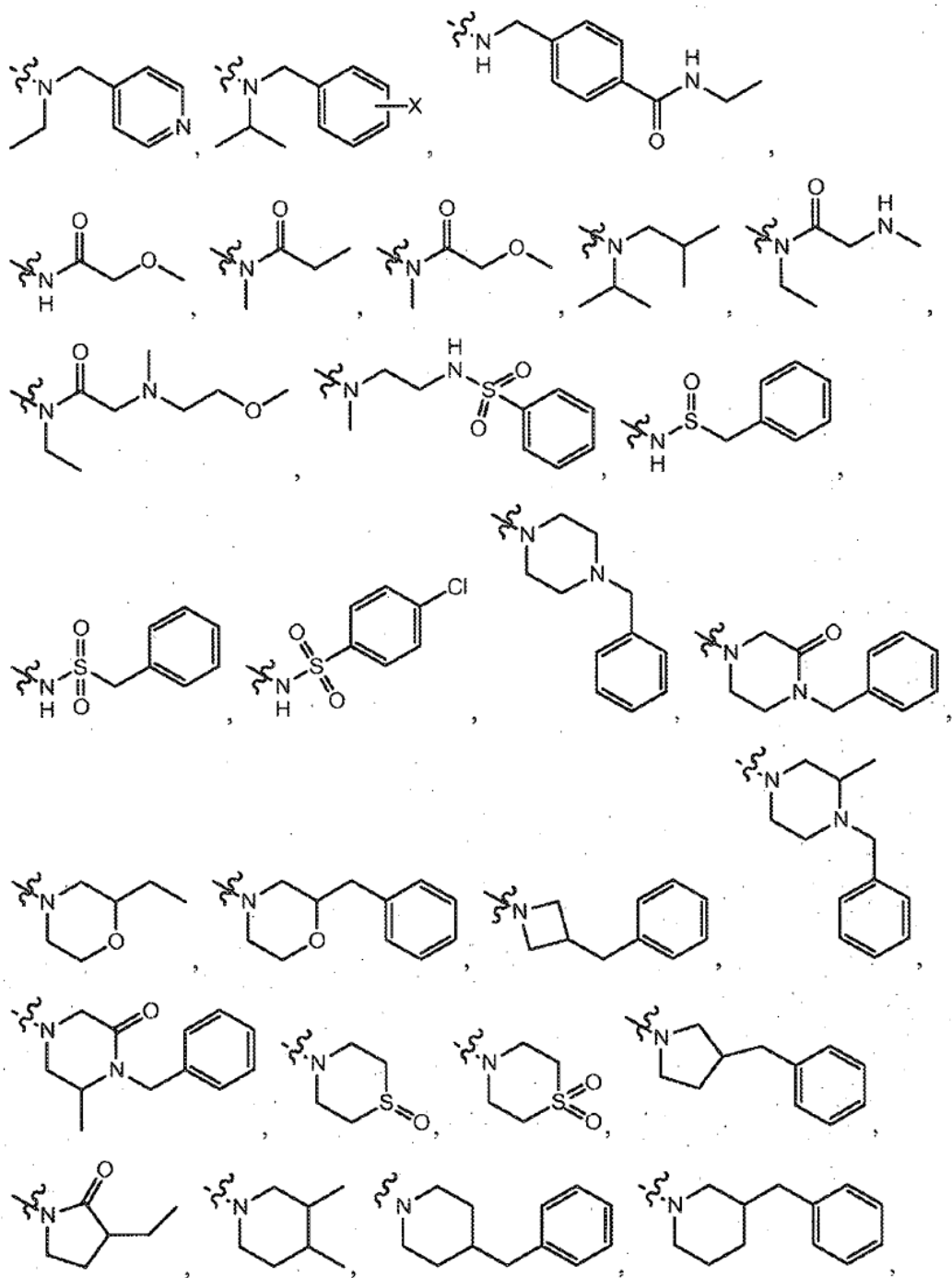
R21 es halógeno, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, -CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo o alcoxilalquilo,

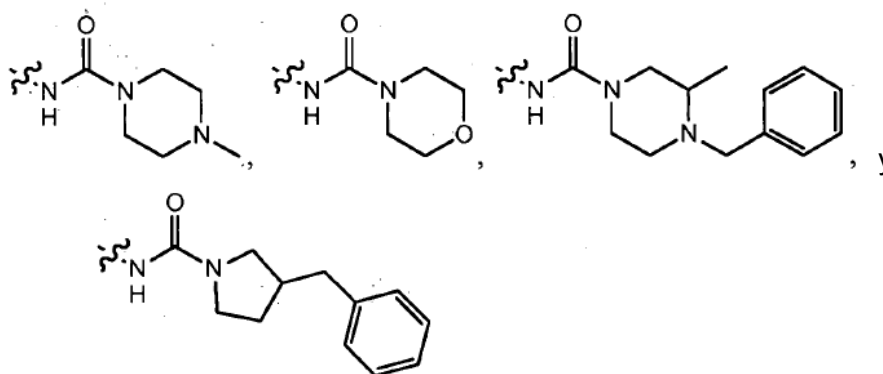
con la excepción de los compuestos excluidos de las fórmulas estructurales (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6) y (A-7), a continuación.



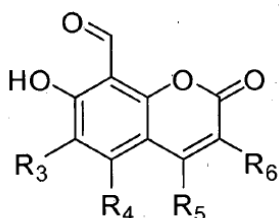
Los ejemplos no limitantes de **R10** incluyen los siguientes, en los que "X" es halógeno, CN, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilalquilo C1-C4 o alcoxilalquilo C1-C4:







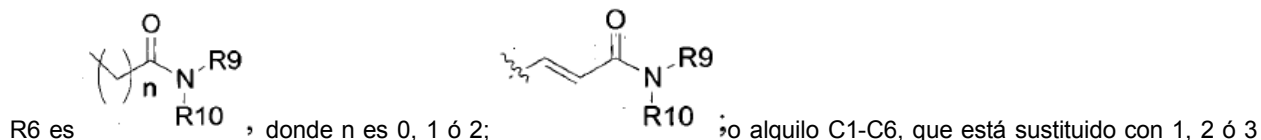
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto inhibe directamente la actividad de IRE-IV in vitro y se representa mediante la fórmula estructural (A-1):



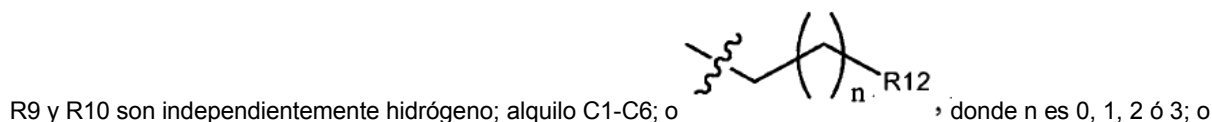
(A-1)

en donde R3 y R4 son independientemente hidrógeno; o alcoxilo C1-C6, opcionalmente sustituido con (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N o O, o (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

R5 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y los sustituyentes opcionales para el alquilo C1-C6 es una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N o O;



sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ---O-R_{10} ;

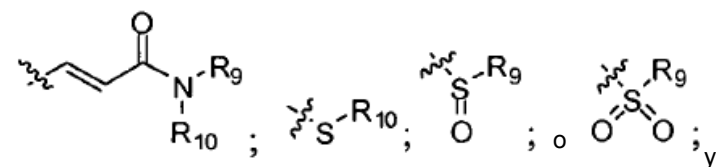
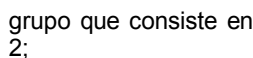


R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 14 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N y O, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6;

R12 es amino; alcoxi C1-C6; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N y O, y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6. Fórmula estructural (A-1a). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R5 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o un alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N o O y opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Estos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

5

10



15

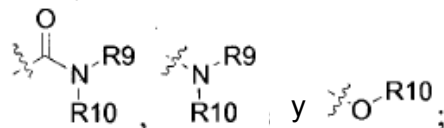
20

a. R4 es hidrógeno, alcoxilo o hidroxilo, y

25

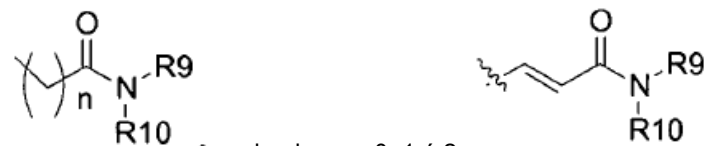
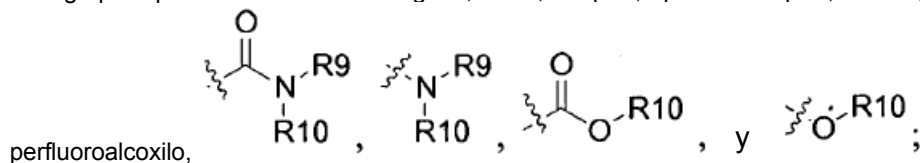
30

b. R6 es hidrógeno; alquenido, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo,



hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, perfluoroalcoxilo,

un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo,



- 5 en donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

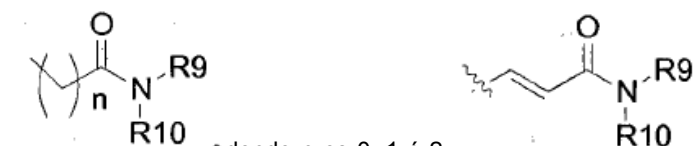
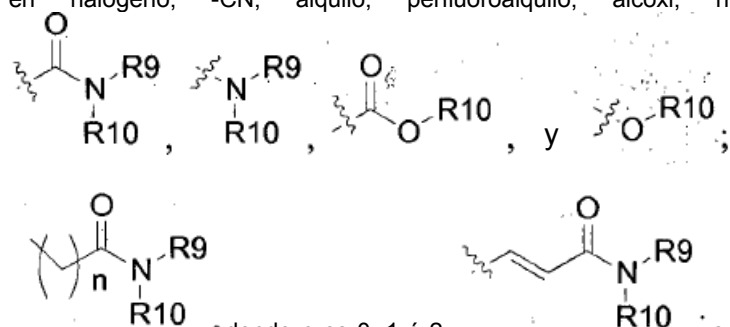
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

- 10 Fórmula estructural (A-1g). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃, o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

Fórmula estructural (A-1h). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que incluyen solo compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- 15 a. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros y
b. R6 es hidrógeno; alqueno, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi,

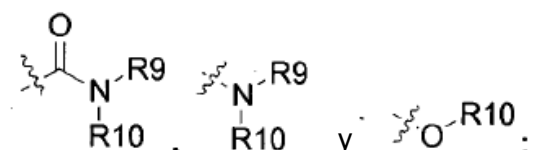
- 20 hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxi; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



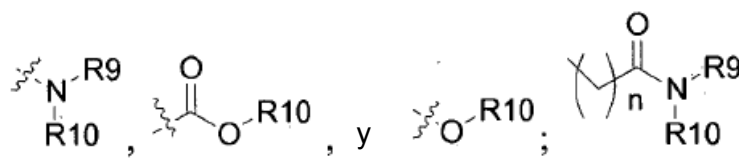
- 25 donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

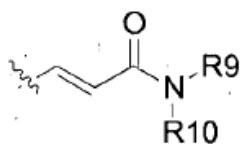
- Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

- 30 Fórmula estructural (A-1i). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es independientemente hidrógeno; alqueno, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxi,


 ; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo,

alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,


 , donde n es 0, 1 ó 2;

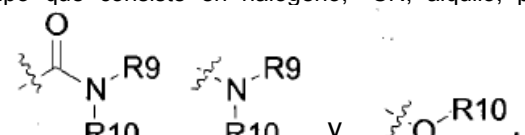


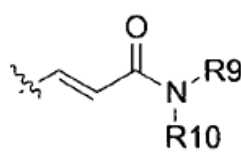
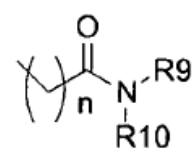
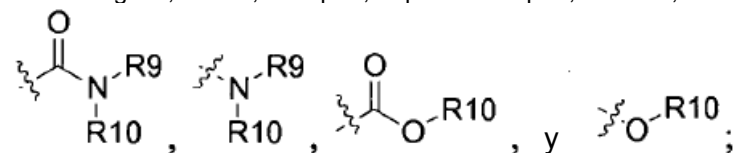
5 de 5 miembros.

Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

10 Fórmula estructural (A-1j). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- R4 es hidrógeno, alcoxilo o hidroxilo,
- R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y
- 15 R6 es hidrógeno; alqueno, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo,


 ; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



20 , en donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

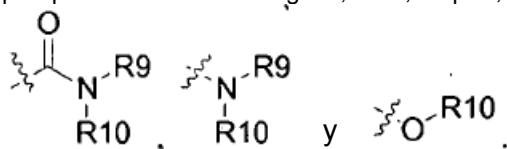
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

Fórmula estructural (A-1k). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es hidrógeno, alcoxilo o hidroxilo,

5 b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y

c. R6 es hidrógeno; alquenoilo, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi,



hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxi,

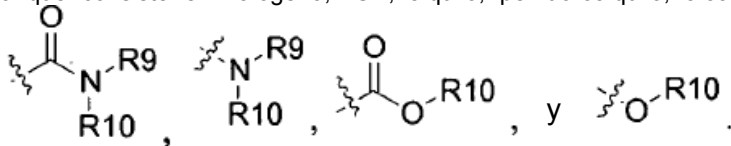
10 Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

Fórmula estructural (A-1l). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

a. R4 es hidrógeno, alcoxilo o hidroxilo,

15 b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y

c. R6 es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo,



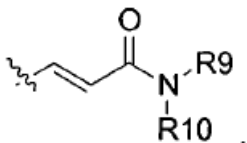
alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,

20 Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

Fórmula estructural (A-1m). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es hidrógeno, alcoxilo o hidroxilo,

25 b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y



c. R6 es

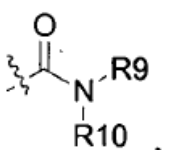
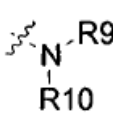
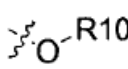
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

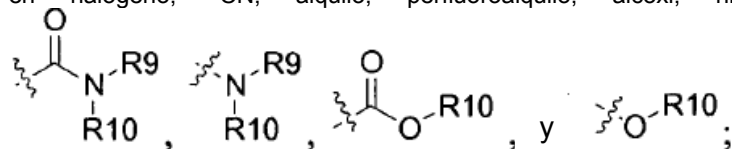
30 Fórmula estructural (A-1n). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es hidrógeno,

b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y

35 c. R6 es hidrógeno; alquenoilo, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo,

hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,  ,  y  , un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



5 en donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

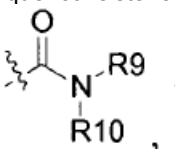
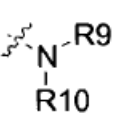
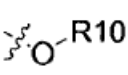
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

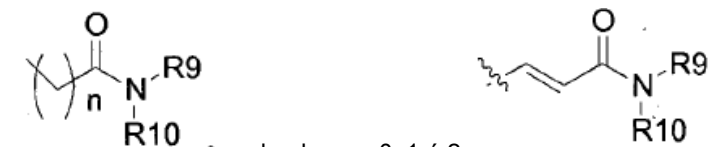
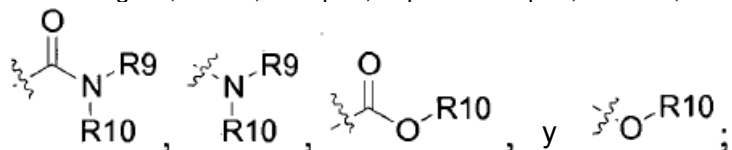
10 Fórmula estructural (A-1o). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es alcoxilo,

b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y

15 c. R6 es hidrógeno; alquenilo, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo,

hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,  ,  y  , un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



20 en donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

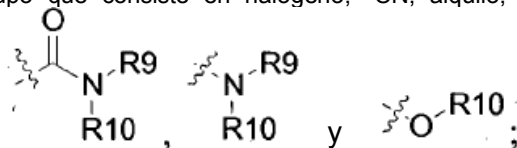
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

25 Fórmula estructural (A-1p). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es hidroxilo,

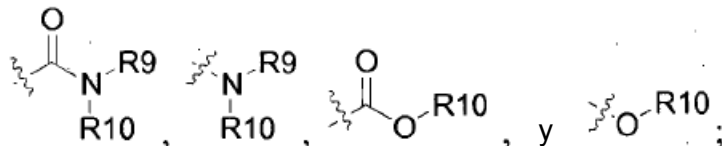
b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilamino, CF₃ o, junto con R6 y los átomos de carbono a los que están unidos, forma un cicloalquilo de cinco miembros, y

c. R6 es hidrógeno; alqueno, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi,



hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxi,

5 un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo,



perfluoroalcoxilo,



en donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

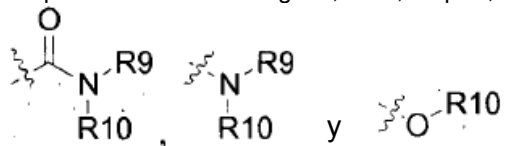
Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

10 Fórmula estructural (A-1q). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-1), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

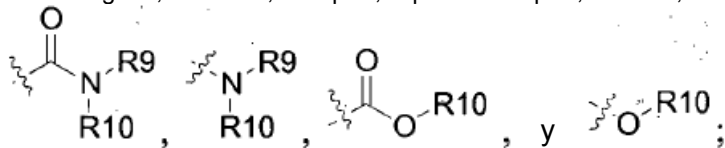
a. R4 es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo,

b. R5 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino o CF₃, y

15 c. R6 es hidrógeno; alqueno, alquilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi,



hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxi, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, perfluoroalcoxilo,



20



donde n es 0, 1 ó 2; o R5 y R6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 miembros.

Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y / o (A-1).

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-1a) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-1b), (A-1c), (A-1d), (A-1e), (A-1f), (A-1g), (A-1h), (A-1i), (A-1j), (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

5 de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1).

10 algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 12, 13, 14, 15 ó 16) de las fórmulas estructurales (A-1b), (A-1c), (A-1d), (A-1e), (A-1f), (A-1g), (A-1h), (A-1i), (A-1j), (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-1b) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-1a), (A-1c), (A-1d), (A-1e), (A-1f), (A-1g), (A-1h), (A-1i), (A-1j), (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se
25 contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 1b), (A-1d), (A-1e), (A-1f), (A-1g), (A-1h), (A-1i), (A-1j), (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 compuestos de fórmula estructural (A-1c) y (2) compuestos de hasta 16 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16) de las fórmulas estructurales (A-1a), (A-1b), (A-1d), (A-1e), (A-1f), (A-1g), (A-1h), (A-1i), (A-1j), (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este
45 documento.

50 pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

55 (A-1k), (A-1l), (A-1m), (A-1n), (A-1o), (A-1p) y (A-1q), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-1). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5

10

15

20

30

35

40

50

55

5

10

15

25

30

35

40

50

55

5

10

15

20

30

35

40

50

55

2c) y (A-2d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2a) y (2) compuestos de hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, ó 3) de las fórmulas estructurales (A-2b), (A-2c) y (A-2d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2b) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2c) y (A-2d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2b) y (2) compuestos de hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2c) y (A-2d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

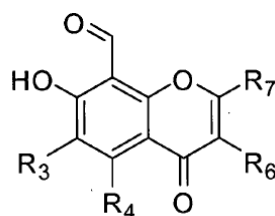
20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2c) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2b) y (A-2d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2c) y (2) compuestos de hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2b) y (A-2d) y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2d) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2b) y (A-2c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-2d) y (2) compuestos de hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) de las fórmulas estructurales (A-2a), (A-2b) y (A-2c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-2). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-3)

donde:

R3, R4, R6 y R7 son como se definen en la fórmula estructural (A), SIEMPRE QUE:

45 i. si R3 y R4 son hidrógeno y R6 es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R7 no puede ser fenilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, metilo o $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$;

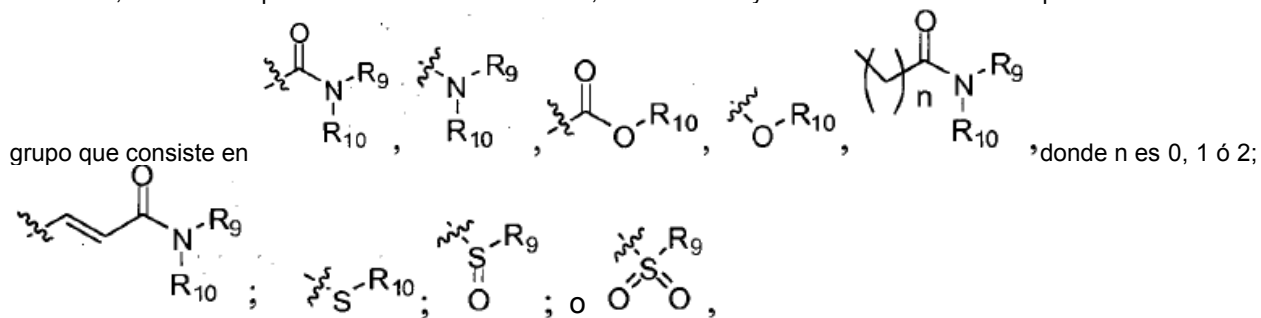
- ii. si R3 y R4 son hidrógeno y R6 es metoxi, entonces R7 no es metilo o fenilo no sustituido;
- iii. si R3 es etilo, R4 es hidrógeno, R7 es metilo, entonces R6 no es fluorofenilo;
- iv. si R3 es halógeno y R4 y R7 son hidrógeno, entonces R6 no es bromofenilo; y
- v. R6 y R7 no pueden ser ambos metilo si:

- 5 i. R3 es halógeno y R4 es hidrógeno; o
- ii. uno de R3 y R4 es metilo y el otro es hidrógeno.

Tales compuestos se excluyen específicamente de la fórmula estructural (A).

10 Fórmula estructural (A-3a). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo C1-C6 y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxilalquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

15 Fórmula estructural (A-3b). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alqueno, o alquino, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del



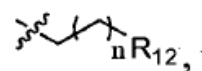
en el que R9 y R10 se definen como en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

25 Fórmula estructural (A-3c). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R7 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N o O y opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

35 Fórmula estructural (A-3d). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R9 y R10 son independientemente hidrógeno, alquilo C2-C6, alcoxilalquilo, perfluoroalcoxilalquilo, arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21. Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

40 Fórmula estructural (A-3e). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R9 y R10 son independientemente un heterociclo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R21. Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

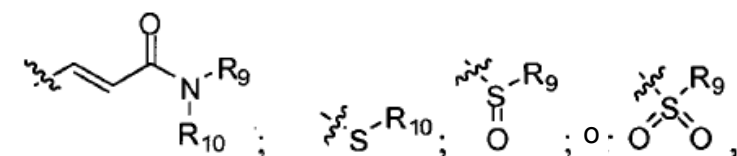
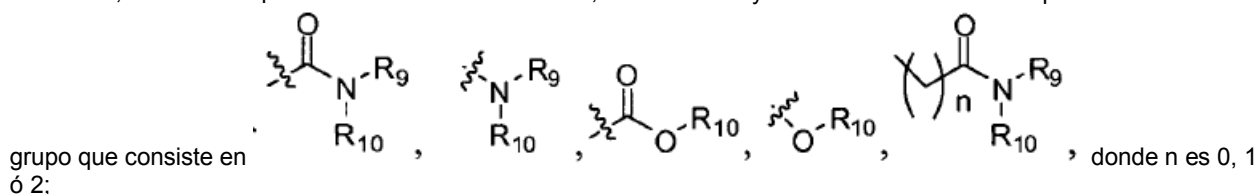
45 Fórmula estructural (A-3f). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R9 y R10 son independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. seleccionado independientemente de R21; o



pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3g). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R11, donde R11 se define como en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3h). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, cuyo R6 es alquénilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del



en el que R9 y R10 se definen como en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A) y/o (A-3).

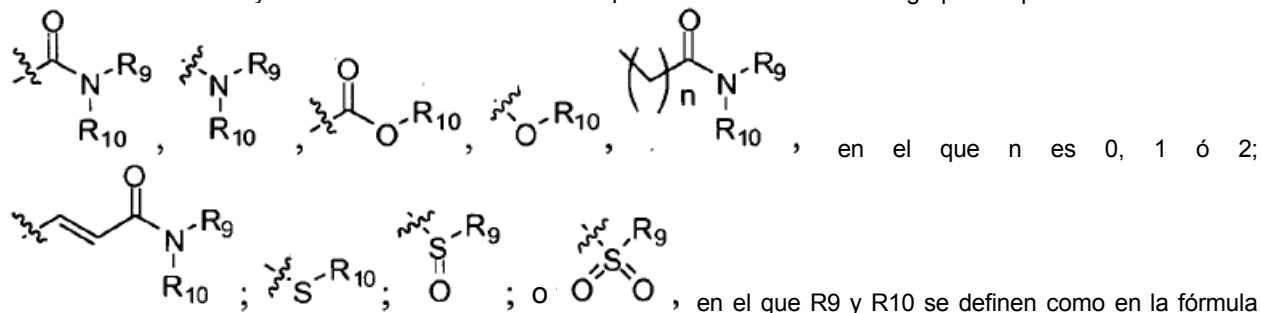
Fórmula estructural (A-3i). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R7 es alquilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3j). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R7 es metilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3k). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

a. R7 es alquilo.

b. R6 es alquénilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



estructural (A).

Algunos compuestos están específicamente excluidos de las fórmulas estándar (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3l). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es alcoxilo. Algunas realizaciones incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunas realizaciones solo los incluyen, en la que R3 es metoxi. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3m). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R7 es metilo y

b. R3 es alcoxilo.

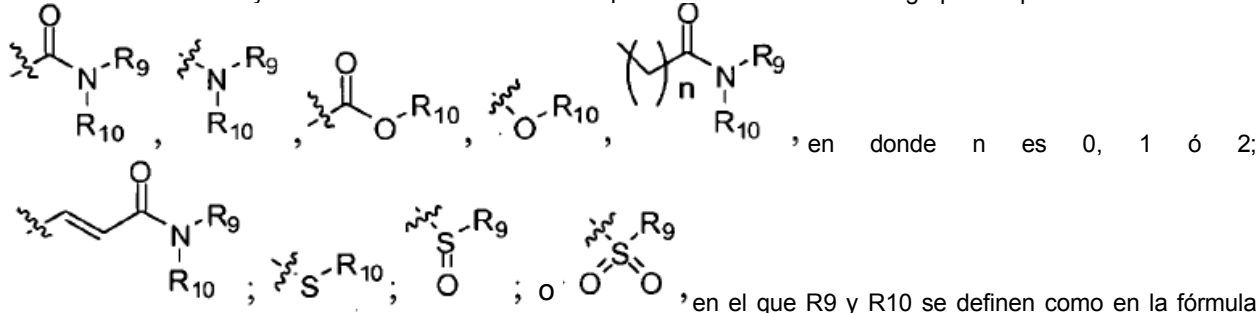
Tales compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3n). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R7 es metilo;

b. R3 es alcoxilo; y

c. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3o). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R7 es metilo y

b. R3 es metoxi.

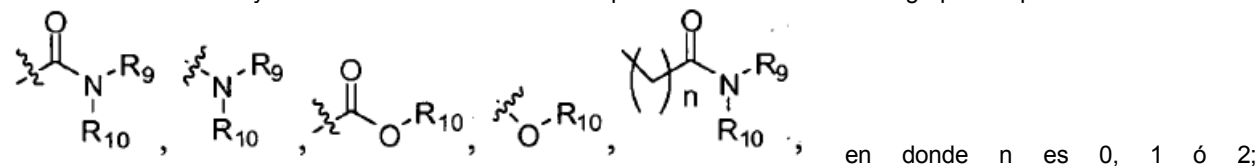
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

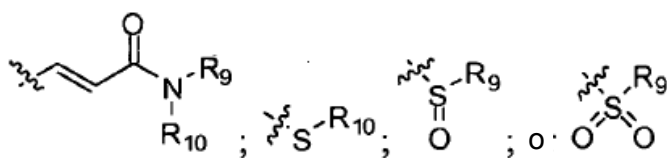
Fórmula estructural (A-3p). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R7 es metilo;

b. R3 es metoxi; y

c. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en





estructural (A). en el que R9 y R10 se definen como en la fórmula

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 5 Fórmula estructural (A-3q). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

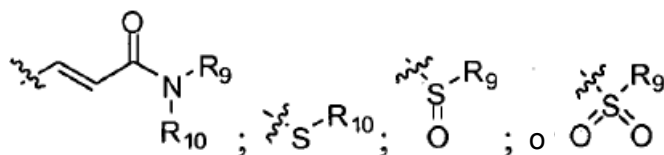
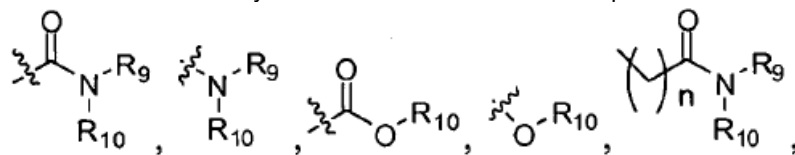
- a. R7 es alquilo y
- b. R3 es alcoxilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 10 Fórmula estructural (A-3r). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- a. R7 es alquilo,
- b. R3 es alcoxilo, y

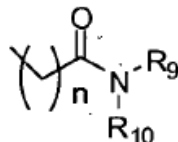
- 15 c. R6 es alquénilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



d. en donde n es 0, 1 ó 2; en el que R9 y R10 se definen como en la fórmula estructural (A).

- 20 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3s). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente



aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es donde 0, 1 ó 2, y R9 y R10 se definen como en la fórmula estructural (A).

- 25 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3t). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 30 Fórmula estructural (A-3u). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3v). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 5 Fórmula estructural (A-3w). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

- a. R3 es metoxi y
- b. R4 es hidrógeno.

- 10 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3x). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

- a. R3 es metoxi,
- 15 b. R4 es hidrógeno, y
- c. R7 es metilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

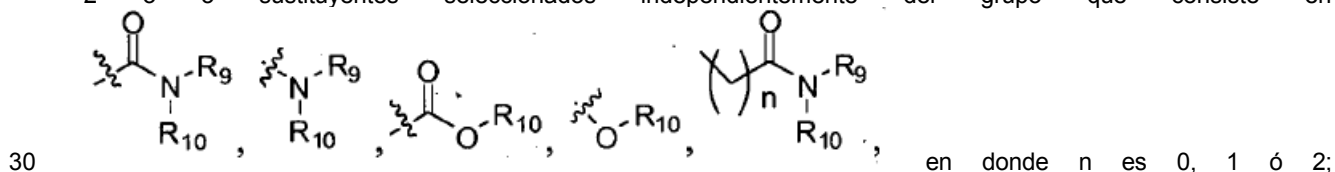
- 20 Fórmula estructural (A-3y). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

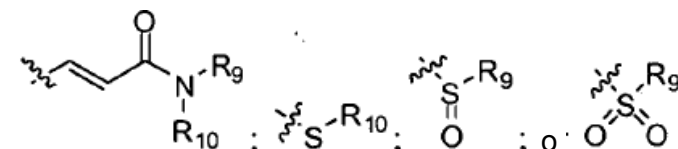
- a. R4 es metoxi y
- b. R7 es metilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 25 Fórmula estructural (A-3z). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

- a. R3 es hidrógeno y
- b. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

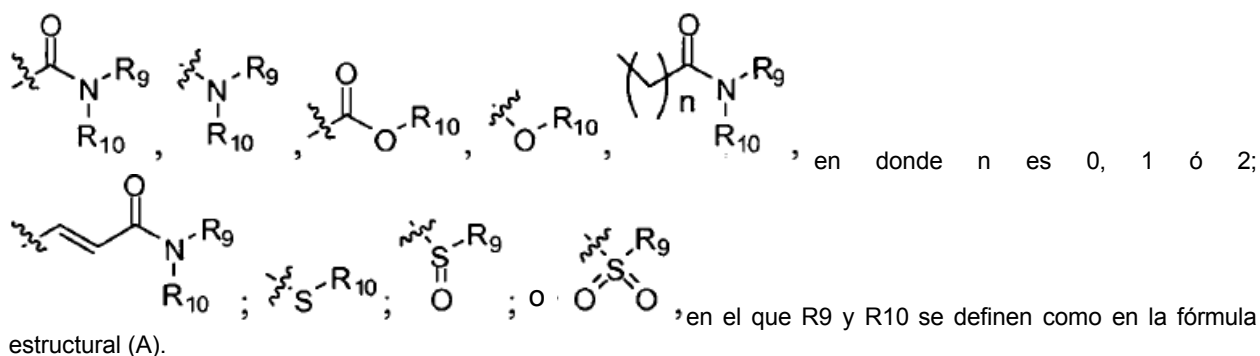


 en el que R9 y R10 se definen como en la fórmula estructural (A).

Tales compuestos se excluyen específicamente de la forma estructural (A) y/o (A-3).

- 35 Fórmula estructural (A-3aa). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que

- a. R4 es hidrógeno y
- b. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

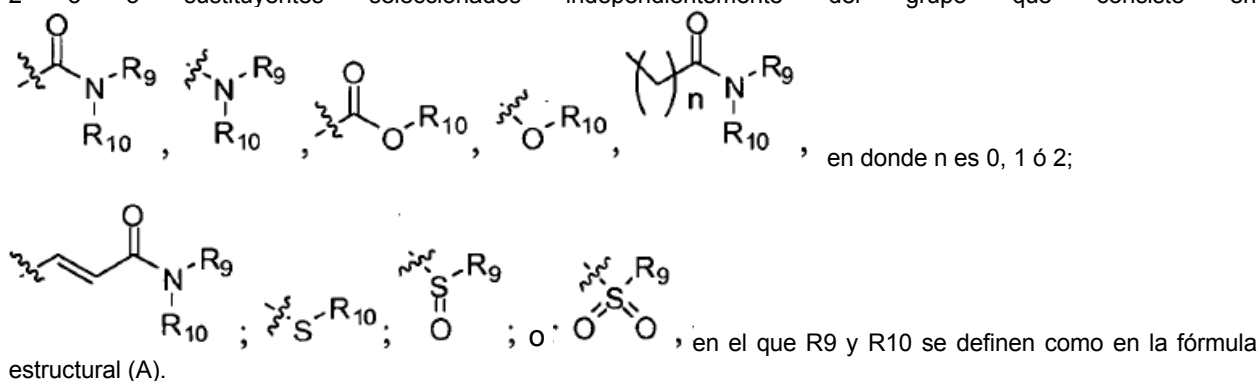


Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 5 Fórmula estructural (A-3bb). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

- 10 b. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



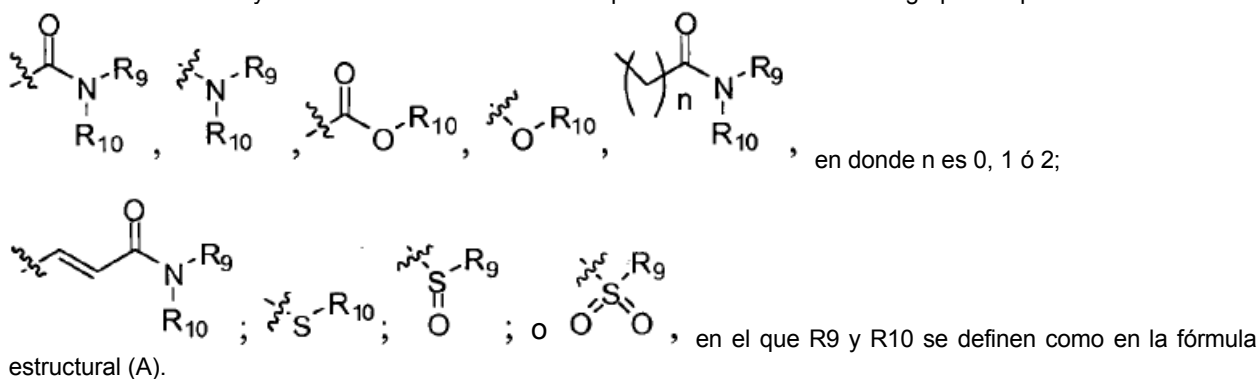
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

- 15 Fórmula estructural (A-3cc). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 es metoxi,

b. R4 es hidrógeno, y

- 20 c. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



- 25 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

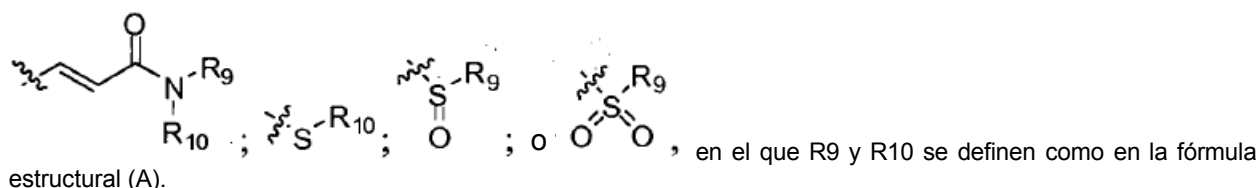
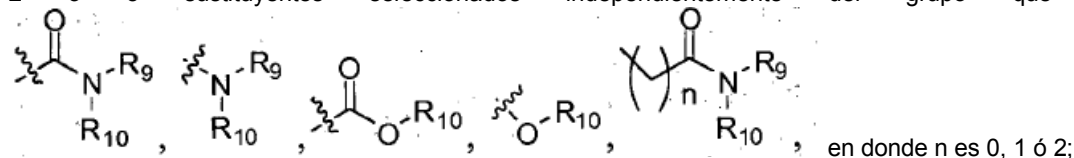
Fórmula estructural (A-3dd). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 es metoxi,

5 b. R4 es hidrógeno,

c. R7 es metilo, y

d. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



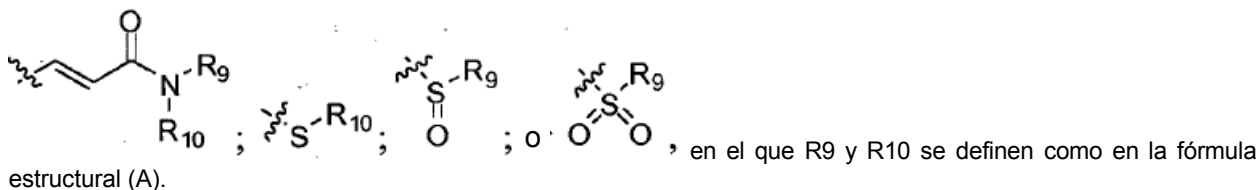
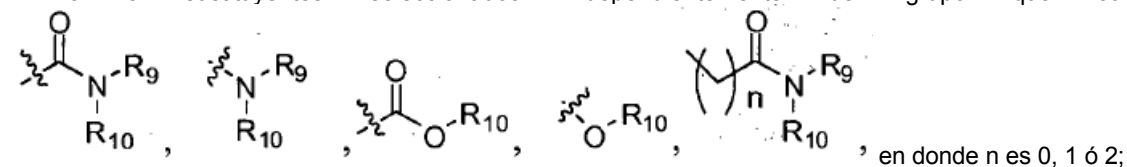
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Fórmula estructural (A-3ee). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-3), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R4 es metoxi,

b. R7 es metilo, y

c. R6 es alquenilo, o alquinilo, o fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3a) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3a) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos

5

10

15

25

30

40

45

55

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3m) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

5 excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

10 (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 compuestos de fórmula estructural (A-3n) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden
20 excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 compuestos de fórmula estructural (A-3o) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden
35 excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

45 compuestos de fórmula estructural (A-3p) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden
50 excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

55 (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5

10

20

25

35

40

50

55

5

10

20

25

35

40

50

55

5

10

20

25

35

40

50

55

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3cc) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3dd) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

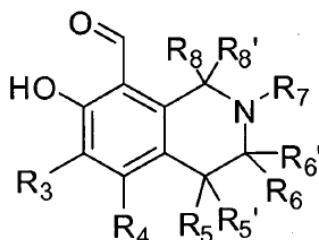
Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3dd) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3dd) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc) y (A-3ee), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3ee) y (2) compuestos de cualquiera de los estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc) y (A-3dd), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-3ee) y (2) compuestos de hasta 30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-3a), (A-3b), (A-3c), (A-3d), (A-3e), (A-3f), (A-3g), (A-3h), (A-3i), (A-3j), (A-3k), (A-3l), (A-3m), (A-3n), (A-3o), (A-3p), (A-3q), (A-3r), (A-3s), (A-3t), (A-3u), (A-3v), (A-3w), (A-3x), (A-3y), (A-3z), (A-3aa), (A-3bb), (A-3cc) y (A-3dd), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-3). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-4)

en el que R3, R4, R5, R5', R6, R6', R7, R8 y R8' son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-4a). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3, R4, R5, R5', R6, R6', R8 y R8' son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4).

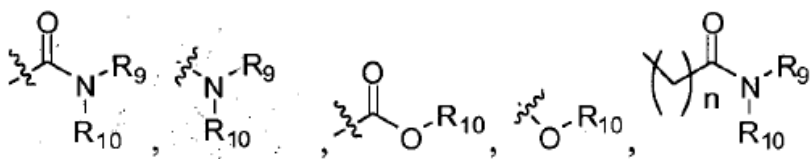
Fórmula estructural (A-4b). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R7 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o un alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4).

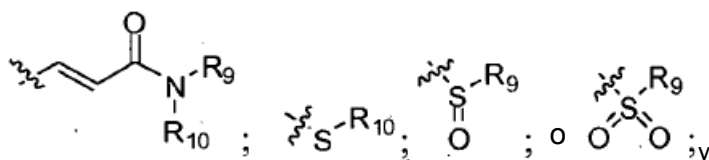
Fórmula estructural (A-4c). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R7 es alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, o perfluoroalcoxilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4).

Fórmula estructural (A-4d). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R7 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4).

Fórmula estructural (A-4e). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-4), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R7 es alqueno, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en , en el que n es 0, 1 ó 2;



R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4a) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-4b), (A-4c), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4a) y (2) compuestos de hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) de las fórmulas estructurales (A-4b), (A-4c), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4b) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4c), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4b) y (2) compuestos de hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) de las fórmulas

estructurales (A-4a), (A-4c), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4c) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4c) y (2) compuestos de hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4d) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

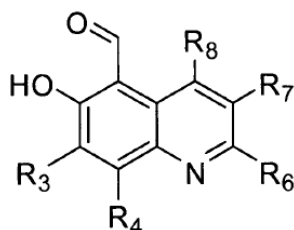
15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4d) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4c) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Tales compuestos pueden ser excluidos específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4d) y (2) compuestos de hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4c) y (A-4e), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4e) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4c) y (A-4d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-4e) y (2) compuestos de hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) de las fórmulas estructurales (A-4a), (A-4b), (A-4c) y (A-4d), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-4). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-5), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen.

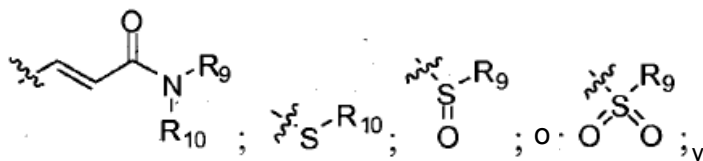
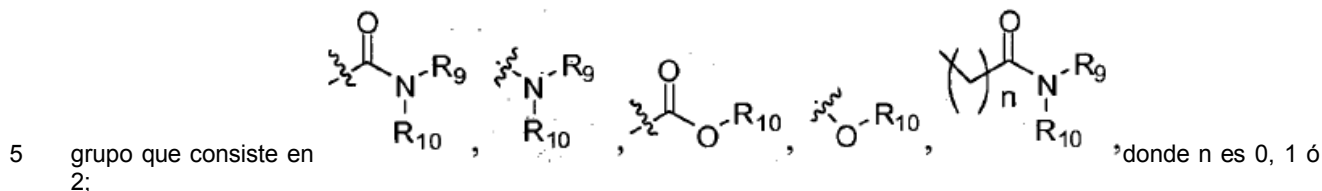


(A-5)

en donde R3, R4, R6, R7 y R8 son como se definen en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

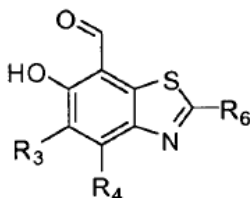
45 Fórmula estructural (A-5a). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-5) en los que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-5).

Fórmula estructural (A-5b). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-5), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alqueno, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del



R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-5).

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-5a) y (2) compuestos de fórmula estructural (A-5b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. En otras realizaciones, (1) los compuestos de fórmula estructural (A-5a) y (2) compuestos de fórmula estructural (A-5b) se excluyen específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-5).
- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-6a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-6a)

donde:

- 20 R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-6a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

- 25 Fórmula estructural (A-6a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

- Fórmula estructural (A-6a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).
- 30

- Fórmula estructural (A-6a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una
- 35 cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida

con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

5 Fórmula estructural (A-6a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

10 Fórmula estructural (A-6a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que:

a. R3 es hidrógeno y

15 b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que

20 a. R4 es hidrógeno y

b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

30 b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

35 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que:

a. R3 es hidrógeno y

40 b. R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que:

a. R4 es hidrógeno y

45 b. R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6a) en los que:

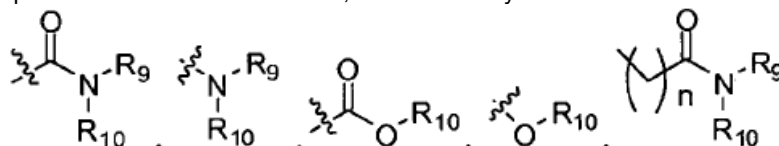
a. R3 y R4 son hidrógeno y

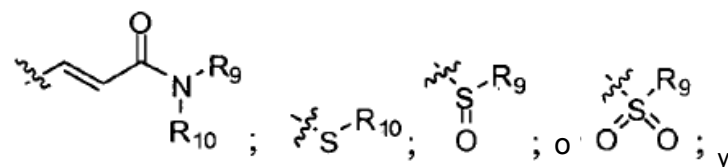
b. R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxialquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a12). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Fórmula estructural (A-6a13). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alqueno, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en , en el que 0, 1 ó 2;



R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6a2), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11), (A-6a12) y (A-6a13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a1) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6a2), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11), (A-6a12) y (A-6a13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6a1), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11), (A-6a12) y (A-6a13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a2) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6a1), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11), (A-6a12) y (A-6a13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5

10

15

20

25

35

40

45

50

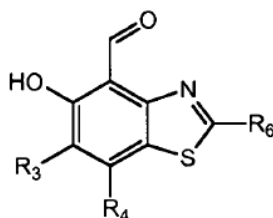
55

11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6a1), (A-6a2), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11) y (A-6a13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a13) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6a1), (A-6a2), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11) y (A-6a12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6a13) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6a1), (A-6a2), (A-6a3), (A-6a4), (A-6a5), (A-6a6), (A-6a7), (A-6a8), (A-6a9), (A-6a10), (A-6a11) y (A-6a12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-6b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-6b)

- 20 donde:
- R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).
- 25 Fórmula estructural (A-6b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).
- Fórmula estructural (A-6b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).
- 30 Fórmula estructural (A-6b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).
- Fórmula estructural (A-6b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcóxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcóxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.
- 35 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).
- Fórmula estructural (A-6b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcóxilo C1-C6,

hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que

5 a. R3 es hidrógeno y

b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que:

a. R4 es hidrógeno y

b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

b. R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que:

a. R3 es hidrógeno y

b. R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que:

a. R4 es hidrógeno y

b. R6 es alquilo C1-C6, C1-C6 perfluoroalquilo, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-6b) en los que:

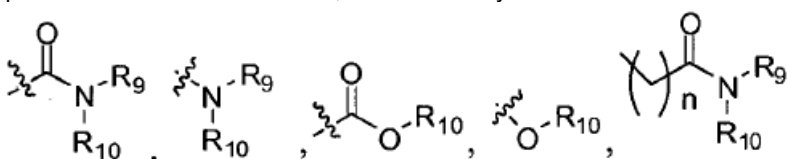
a. R3 y R4 son hidrógeno y

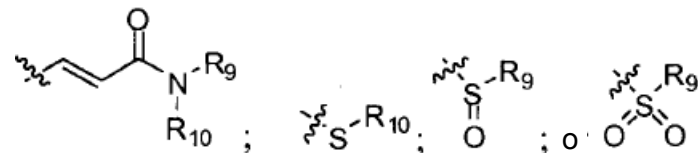
b. R6 es alquilo C1-C6, perfluoroalquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, hidroxilalquilo C1-C6, alcoxilalquilo C1-C6 o perfluoroalcoxilo C1-C6.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b12). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcóxialquilo y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcóxialquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Fórmula estructural (A-6b13). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-6b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alquénilo, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en , en el que n es 0, 1 ó 2;



la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11), (A-6b12) y (A-6b13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b1) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11), (A-6b12) y (A-6b13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11), (A-6b12) y (A-6b13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b2) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11), (A-6b12) y (A-6b13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b2), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11), (A-6b12) y (A-6b13), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

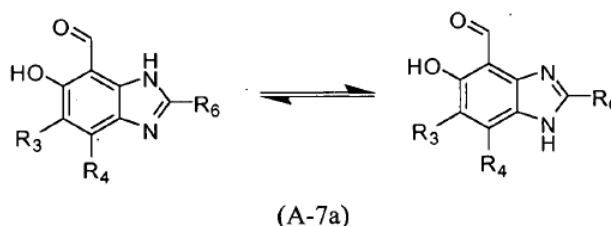
(A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11) y (A-6b12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b13) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12) de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11) y (A-6b12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b13) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11) o (A-6b12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-6b13) y (2) compuestos de hasta 12 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30) de las fórmulas estructurales (A-6b1), (A-6b2), (A-6b3), (A-6b4), (A-6b5), (A-6b6), (A-6b7), (A-6b8), (A-6b9), (A-6b10), (A-6b11) o (A-6b12), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-6b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, que pueden existir como una mezcla de dos tautómeros:



en donde R3, R4 y R6 son como se definen en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

- 30 Fórmula estructural (A-7a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

- 35 Fórmula estructural (A-7a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

- 40 Fórmula estructural (A-7a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

Fórmula estructural (A-7a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula (A-7a) en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

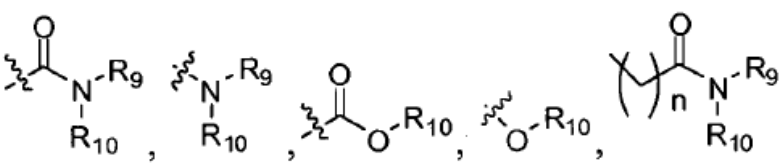
- 45 Fórmula estructural (A-7a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida

con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

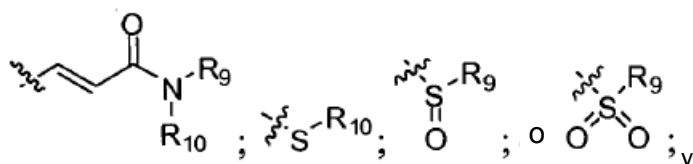
Fórmula estructural (A-7a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxialquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

Fórmula estructural (A-7a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alqueno, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en



0, 1 ó 2;



R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A).

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7a2), (A-7a3), (A-7a4), (A-7a5), (A-7a6) y (A-7a7), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

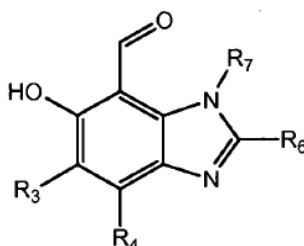
Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7a1) y (2) compuestos de hasta 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6) de las fórmulas estructurales (A-7a2), (A-7a3), (A-7a4), (A-7a5), (A-7a6) y (A-7a7), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7a2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7a1), (A-7a3), (A-7a4), (A-7a5), (A-7a6) y (A-7a7), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7a2) y (2) compuestos de hasta 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6) de las fórmulas estructurales (A-7a1), (A-7a3), (A-7a4), (A-7a5), (A-7a6) y (A-7a7), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7a3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7a1), (A-7a2), (A-7a4), (A-7a5), (A-7a6) y (A-7a7), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A)

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen compuestos que tienen la fórmula estructural (A-7b):



(A-7b)

- 5 en donde R3, R4 y R6 son como se definen en la fórmula estructural (A) y R7 es hidrógeno o alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-7b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

15 Fórmula estructural (A-7b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

20 Fórmula estructural (A-7b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R7 es alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

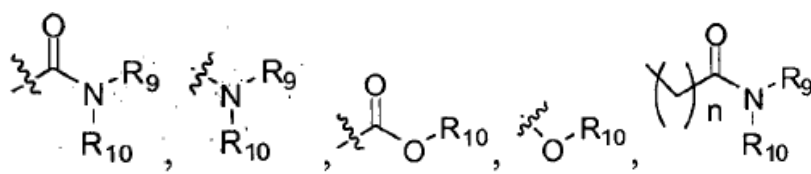
Fórmula estructural (A-7b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R7 es metilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

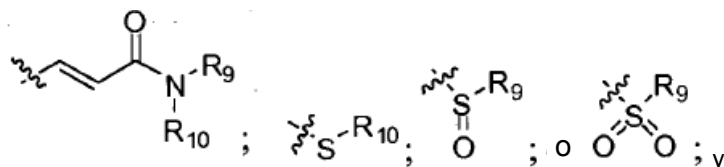
35 Fórmula estructural (A-7b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo y perfluoroalcoxilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcóxialquilo y perfluoroalcoxilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alqueno, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en 0, 1 ó 2;

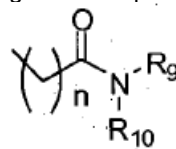


, en el que n es

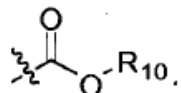


5 R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente



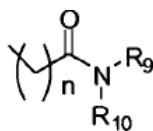
aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es

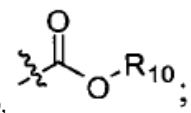


10 y R9 y R10 son como se define en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 es hidrógeno; y

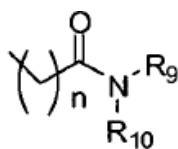


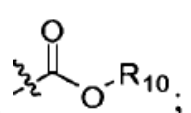
15 b. R6 es , donde n es 0, 1 ó 2; o, ; y R9 y R10 son como se define en relación con la fórmula estructural (A).

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

20 Fórmula estructural (A-7b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 es hidrógeno; y



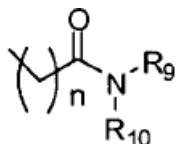
b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, ; y R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A); y

c. R7 es alquilo C1-C3.

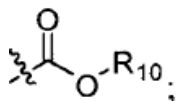
25 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b12). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que

a. R3 es hidrógeno; y



b. R6 es R_9 en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y



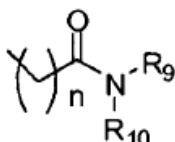
, y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R7 es metilo.

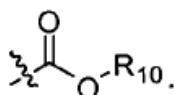
5 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b13). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R4 es hidrógeno; y



10 b. R6 es R_9 en donde n es 0, 1 ó 2; o, la fórmula estructural (A).



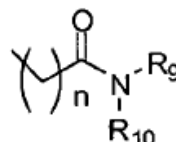
, y R9 y R10 son como se define en relación con

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

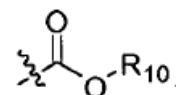
Fórmula estructural (A-7b14). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

15

a. R4 es hidrógeno; y



b. R6 es R_9 en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y



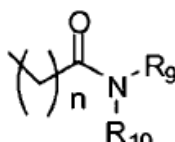
, y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R7 es alquilo C1-C3.

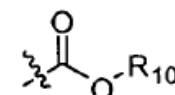
20 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

Fórmula estructural (A-7b15). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R4 es hidrógeno; y



25 b. R6 es R_9 en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y



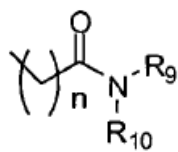
, y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R7 es metilo.

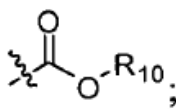
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

30 Fórmula estructural (A-7b16). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es R_{10} , en donde n es 0, 1 ó 2; o,

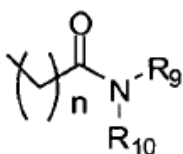


y R9 y R10 son como se define en relación con

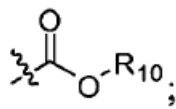
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

- 5 Fórmula estructural (A-7b17). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es R_{10} , en donde n es 0, 1 ó 2; o,



y R9 y R10 son como se definen en relación

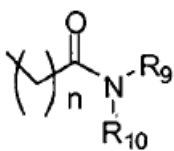
10 con la fórmula estructural (A); y

c. R7 es alquilo C1-C3.

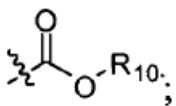
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

- 15 Fórmula estructural (A-7b18). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es R_{10} , en donde n es 0, 1 ó 2; o,



y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R7 es metilo.

- 20 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

- 30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b1) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).

- 35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5 compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

10 7b2), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17), árido (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b3) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden
20 excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1)
compuestos de fórmula estructural (A-7b5) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-
7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-
7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b).
40 Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

45 compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b 10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

55 compuestos de fórmula estructural (A-7b6) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden

compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b16) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b16) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b17) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

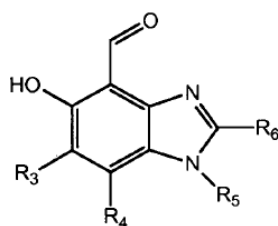
15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b17) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b17) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16) y (A-7b18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b18) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16) y (A-7b17), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7b18) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7b1), (A-7b2), (A-7b3), (A-7b4), (A-7b5), (A-7b6), (A-7b7), (A-7b8), (A-7b9), (A-7b10), (A-7b11), (A-7b12), (A-7b13), (A-7b14), (A-7b15), (A-7b16) y (A-7b17), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-7c)

donde R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A) y R5 es hidrógeno o alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-7c1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de la fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

5 Fórmula estructural (A-7c2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

10 Fórmula estructural (A-7c3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

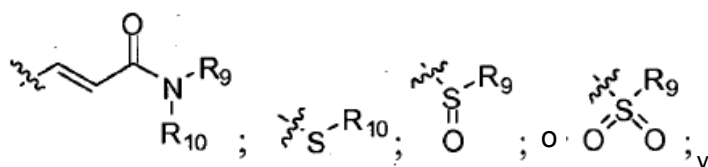
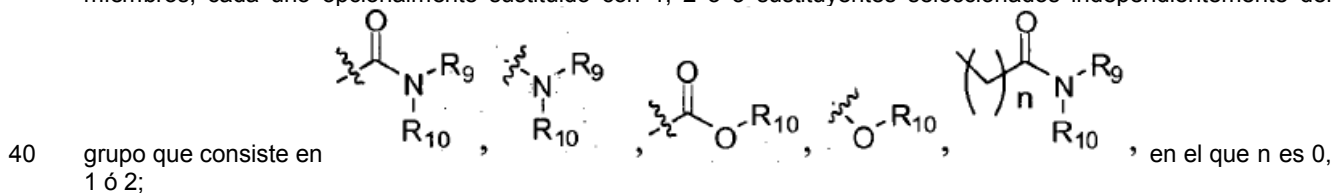
15 Fórmula estructural (A-7c4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R5 es alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R5 es metilo. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es hidrógeno; halógeno; -CN; alquilo opcionalmente sustituido; o alcoxilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales para el alquilo y para el alcoxilo son (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno y que está opcionalmente sustituida con un perfluoroalquilo C1-C3, y (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con un perfluoroalquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

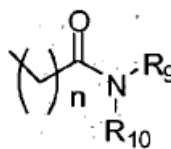
Fórmula estructural (A-7c7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R6 es una cadena lateral seleccionada del grupo que consiste en alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo y perfluoroalcoxi, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, alquilo, perfluoroalquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo y perfluoroalcoxi. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es alquenilo, alquino, fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

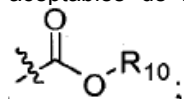


R9 y R10 son como se definen en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

45 Fórmula estructural (A-7c9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente



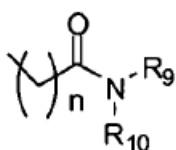
aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R6 es



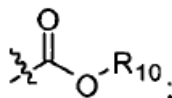
, y R9 y R10 son como se define en relación con la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 5 Fórmula estructural (A-7c10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 es hidrógeno; y



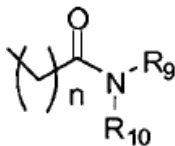
b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A).



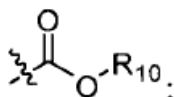
- 10 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 es hidrógeno; y



- 15 b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y

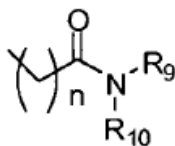


c. R5 es alquilo C1-C3.

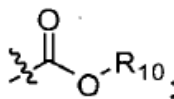
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 20 Fórmula estructural (A-7c12). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 es hidrógeno; y



b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y

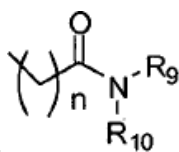


- 25 c. R5 es metilo.

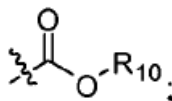
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c13). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

- 30 a. R4 es hidrógeno; y



b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, la fórmula estructural (A).

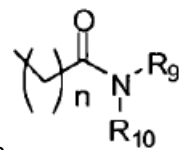


; y R9 y R10 son como se define en relación con

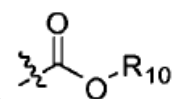
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 5 Fórmula estructural (A-7c14). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R4 es hidrógeno; y



b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y



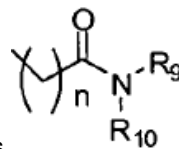
; y R9 y R10 son como se definen en relación

- 10 c. R5 es alquilo C1-C3.

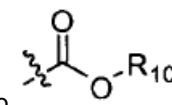
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c15). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

- 15 a. R4 es hidrógeno; y



b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A); y



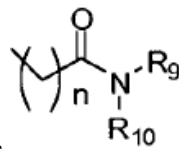
; y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R5 es metilo.

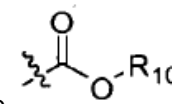
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 20 Fórmula estructural (A-7c16). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es , en donde n es 0, 1 ó 2; o, con la fórmula estructural (A).

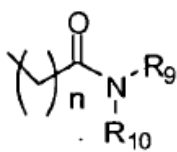


; y R9 y R10 son como se definen en relación

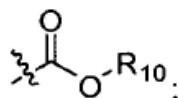
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

Fórmula estructural (A-7c17). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- 30 a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es R_{10} , en donde n es 0, 1 ó 2; o,



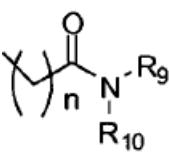
y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R5 es alquilo C1-C3.

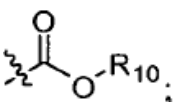
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 5 Fórmula estructural (A-7c18). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-7c), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno; y



b. R6 es R_{10} , en donde n es 0, 1 ó 2; o,



y R9 y R10 son como se definen en relación

c. R5 es metilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16), (A-7c17) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c1) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16), (A-7c17) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c).

- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16), (A-7c17) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c2) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16), (A-7c17) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16), (A-7c17) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 45 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c3) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-

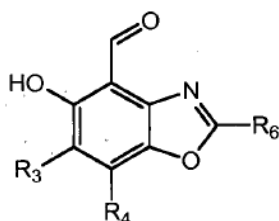
Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c17) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c17) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16) y (A-7c18), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c18) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16) y (A-7c17), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-7c18) y (2) compuestos de hasta 17 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17) de las fórmulas estructurales (A-7c1), (A-7c2), (A-7c3), (A-7c4), (A-7c5), (A-7c6), (A-7c7), (A-7c8), (A-7c9), (A-7c10), (A-7c11), (A-7c12), (A-7c13), (A-7c14), (A-7c15), (A-7c16) y (A-7c17), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-7c). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-8a)

en el que:

R3, R4 y R6 son como se definen en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

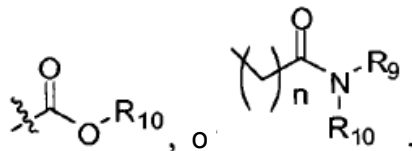
Fórmula estructural (A-8a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



5 b. R6 es hidrógeno, alquilo,

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

10 a. R3 y R4 son hidrógeno y

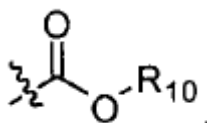
b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

15

a. R3 y R4 son hidrógeno y



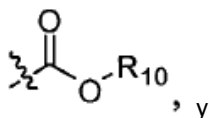
b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

20

a. R3 y R4 son hidrógeno,



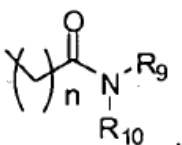
b. R6 es

c. R10 es alquilo.

25 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

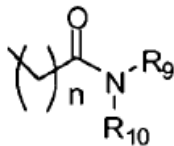


30 b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen compuestos de fórmula estructural (A-8a) en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

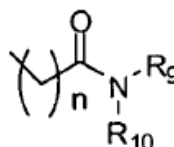


5 b. R6 es , y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

10 a. R3 y R4 son hidrógeno y



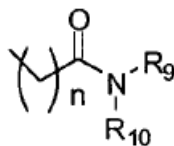
b. R6 es , y

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

15 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

Fórmula estructural (A-8a11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



20 b. R6 es ,

c. R9 es alquilo o alcoxialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

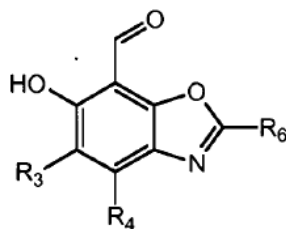
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8a2), (A-8a3), (A-8a4), (A-8a5), (A-8a6), (A-8a7), (A-8a8), (A-8a9), (A-8a10) y (A-8a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8a1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8a2), (A-8a3), (A-8a4), (A-8a5), (A-8a6), (A-8a7), (A-8a8), (A-8a9), (A-8a10) y (A-8a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8a).

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8a2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8a1), (A-8a3), (A-8a4), (A-8a5), (A-8a6), (A-8a8), (A-8a9), (A-8a10) y (A-8a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



131

5 donde:

R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

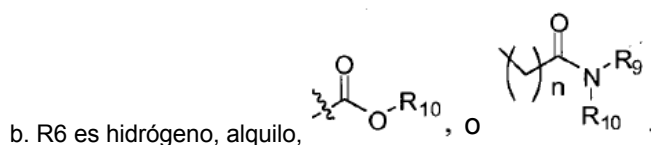
10 Fórmula estructural (A-8b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

15 Fórmula estructural (A-8b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

20 Fórmula estructural (A-8b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



25 Tales compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

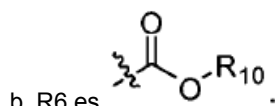
a. R3 y R4 son hidrógeno y

30 b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

35 a. R3 y R4 son hidrógeno y

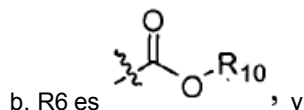


Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

5

a. R3 y R4 son hidrógeno,

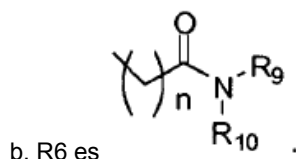


c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

10 Fórmula estructural (A-8b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

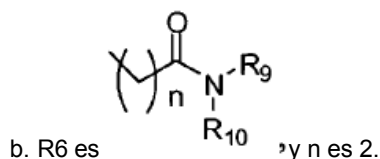
a. R3 y R4 son hidrógeno y



15 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

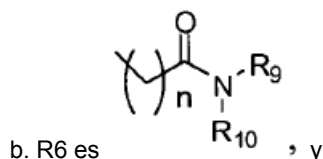
a. R3 y R4 son hidrógeno y



Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

25 a. R3 y R4 son hidrógeno y

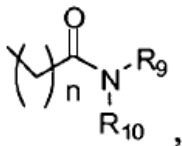


c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

30 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

Fórmula estructural (A-8b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-8b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



5 b. R6 es

c. R9 es alquilo o alcoialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10), y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10) y (A-8b11), y algunas realizaciones solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b).

20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10), y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b2) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10) y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10), y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b3) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10) y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b4) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), (A-8b10) y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

45 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b4) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10)

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b9) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b10) y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

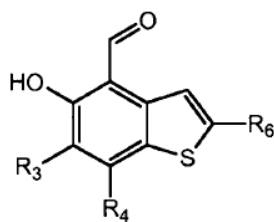
Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b10) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b10) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9) y (A-8b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b11) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9), y (A-8b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-8b11) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-8b1), (A-8b2), (A-8b3), (A-8b4), (A-8b5), (A-8b6), (A-8b7), (A-8b8), (A-8b9) y (A-8b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-8b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-9a)

donde:

R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-9a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

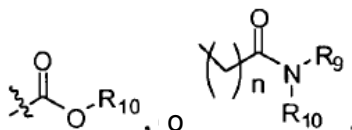
Fórmula estructural (A-9a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

5

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es hidrógeno, alquilo,

Tales compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

10

a. R3 y R4 son hidrógeno y

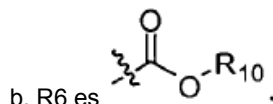
b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

15

a. R3 y R4 son hidrógeno y

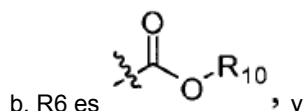


b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno,



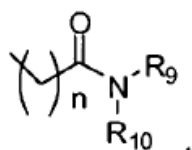
b. R6 es

c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



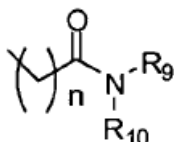
b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

30

Fórmula estructural (A-9a9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

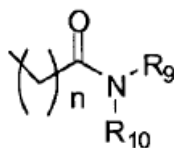


5 b. R6 es , y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que:

10 a. R3 y R4 son hidrógeno y



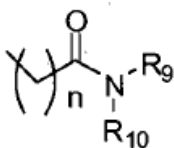
b. R6 es , y

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

15 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

Fórmula estructural (A-9a11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen solo aquellos compuestos de fórmula estructural (A-9a) en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es ,

20 c. R9 es alquilo o alcoxialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

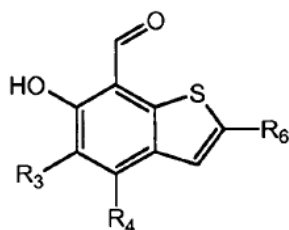
Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9a2), (A-9a3), (A-9a4), (A-9a5), (A-9a6), (A-9a7), (A-9a8), (A-9a9), (A-9a10), y (A-9a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9a1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9a2), (A-9a3), (A-9a4), (A-9a5), (A-9a6), (A-9a7), (A-9a8), (A-9a9), (A-9a10) y (A-9a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9a).

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9a2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9a1), (A-9a3), (A-9a4), (A-9a5), (A-9a6), (A-9a7), (A-9a8), (A-9a9), (A-9a10), y (A-9a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-9b), y algunas realizaciones solo los incluyen:



(A-9b)

en el que:

- 5 R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

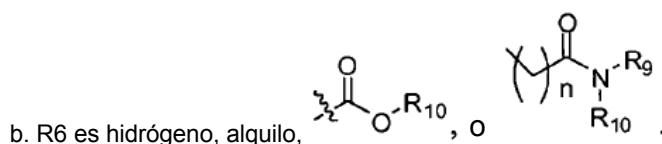
Fórmula estructural (A-9b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

15 Fórmula estructural (A-9b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

20 Fórmula estructural (A-9b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

25 Fórmula estructural (A-9b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

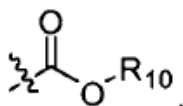
a. R3 y R4 son hidrógeno y

b. R6 es alquilo.

30 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

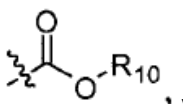


b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno,



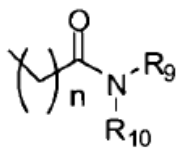
b. R6 es

c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

10 Fórmula estructural (A-9b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

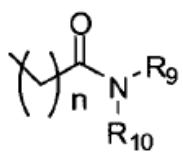


b. R6 es

15 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



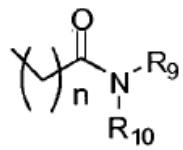
20 b. R6 es

, y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

25 a. R3 y R4 son hidrógeno y

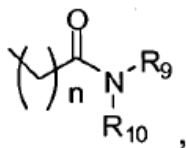


b. R6 es

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

Fórmula estructural (A-9b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-9b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:



- 5 a. R3 y R4 son hidrógeno y R6 es
b. R9 es alquilo o alcoialquilo, y
c. R10 es hidrógeno.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10), y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10) y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b).

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10), y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b2) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10) y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10), y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b3) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10) y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b4) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), (A-9b10), y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 45 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b4) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10)

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b9) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b10) y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

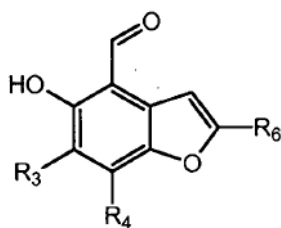
Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b10) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b10) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9) y (A-9b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b11) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9), y (A-9b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-9b11) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-9b1), (A-9b2), (A-9b3), (A-9b4), (A-9b5), (A-9b6), (A-9b7), (A-9b8), (A-9b9) y (A-9b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-9b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-10a)

donde:

R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

Fórmula estructural (A-10a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

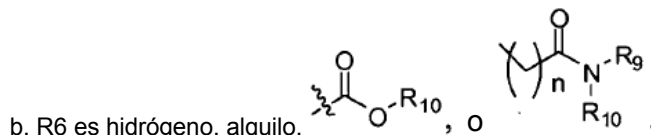
Fórmula estructural (A-10a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

Fórmula estructural (A-10a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

- 5 Fórmula estructural (A-10a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

- 10 Fórmula estructural (A-10a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

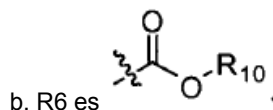
a. R3 y R4 son hidrógeno y

b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

- 15 Fórmula estructural (A-10a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

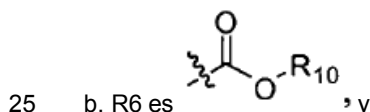
a. R3 y R4 son hidrógeno y



- 20 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

Fórmula estructural (A-10a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno,

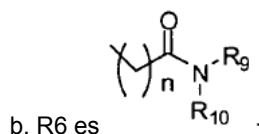


c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

- 30 Fórmula estructural (A-10a8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

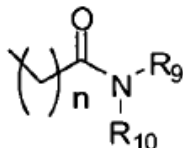
a. R3 y R4 son hidrógeno y



Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

Fórmula estructural (A-10a9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

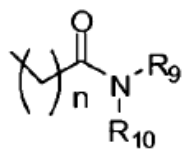


5 b. R6 es , y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

Fórmula estructural (A-10a10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

10 a. R3 y R4 son hidrógeno y



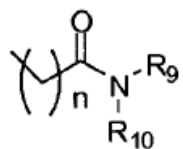
b. R6 es , y

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

15 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

Fórmula estructural (A-10a11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



20 b. R6 es ,

c. R9 es alquilo o alcoialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

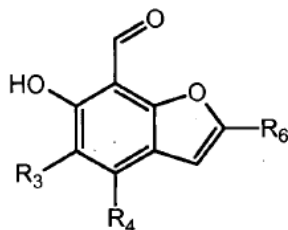
Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10a2), (A-10a3), (A-10a4), (A-10a5), (A-10a6), (A-10a7), (A-10a8), (A-10a9), (A-10a10), y (A-10a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10a1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10a2), (A-10a3), (A-10a4), (A-10a5), (A-10a6), (A-10a7), (A-10a8), (A-10a9), (A-10a10) y (A-10a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10a).

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10a2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10a1), (A-10a3), (A-10a4), (A-10a5), (A-10a6), (A-10a7), (A-10a8), (A-10a9), (A-10a10), y (A-10a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-10b)

5 donde:

R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A). Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

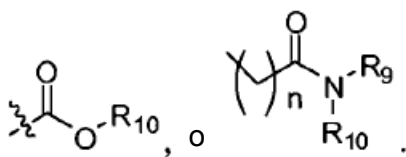
10 Fórmula estructural (A-10b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

15 Fórmula estructural (A-10b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b) en los que R3 y R4 son hidrógeno, y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

20 Fórmula estructural (A-10b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es hidrógeno, alquilo,

25 Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

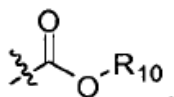
a. R3 y R4 son hidrógeno y

30 b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

35 a. R3 y R4 son hidrógeno y



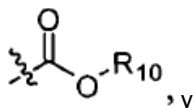
b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

5

a. R3 y R4 son hidrógeno,



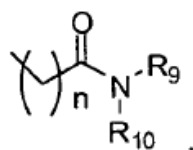
b. R6 es

c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

10 Fórmula estructural (A-10b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

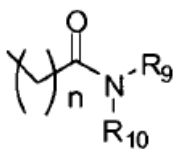


b. R6 es

15 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

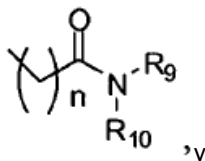


20 b. R6 es , y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

25 a. R3 y R4 son hidrógeno y

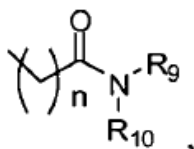


b. R6 es

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

30 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

Fórmula estructural (A-10b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-10b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:



a. R3 y R4 son hidrógeno y R6 es

5 b. R9 es alquilo o alcoialquilo, y

c. R10 es hidrógeno.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10), y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b).

20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10), y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b2) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10), y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b3) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b4) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10), y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

45 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b4) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), (A-10b10) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen.

de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b10) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

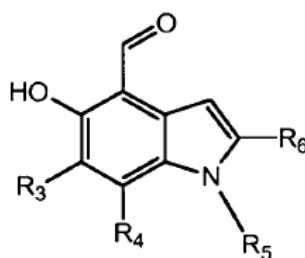
- 5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b10) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b10) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9) y (A-10b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b11) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9), y (A-10b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-10b11) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-10b1), (A-10b2), (A-10b3), (A-10b4), (A-10b5), (A-10b6), (A-10b7), (A-10b8), (A-10b9) y (A-10b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-10b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



(A-11a)

en el que:

- 35 R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A); y R5 es hidrógeno o alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

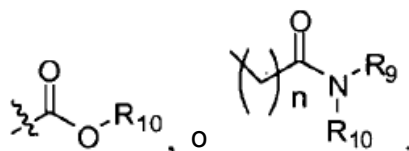
Fórmula estructural (A-11a1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

- 40 Fórmula estructural (A-11a2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

- 5 Fórmula estructural (A-11a4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es hidrógeno, alquilo,

- 10 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

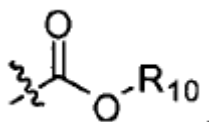
a. R3 y R4 son hidrógeno y

- 15 b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- 20 a. R3 y R4 son hidrógeno y



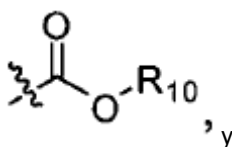
b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- 25

a. R3 y R4 son hidrógeno,



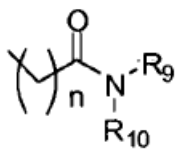
b. R6 es

c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

- 30 Fórmula estructural (A-11a8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

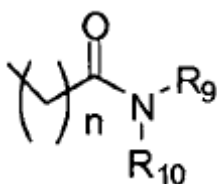


b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

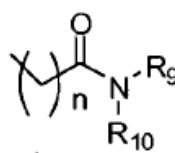


b. R6 es , y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



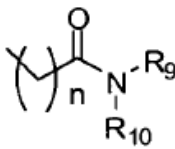
b. R6 es , y

c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Fórmula estructural (A-11a11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11a), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es ,

c. R9 es alquilo o alcoxialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11a1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10), y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

5 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a).

10 específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

15 11a10) y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

20 compuestos de las fórmulas estructurales (A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10), y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

25 compuestos de fórmula estructural (A-11a3) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11a1), (A-11a2), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10) y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11a4) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11a1), (A-11a2), (A-11a3), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10) y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla
35 específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

40 Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

45 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

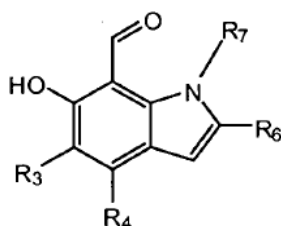
50 de las fórmulas estructurales (A-11a1), (A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10) y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

55 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, especialmente, (1) compuestos de fórmula estructural (A-11a6) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11a1), (A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), (A-11a10), y (A-11a11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse

(A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9), y (A-11a10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11a11) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11a1), (A-11a2), (A-11a3), (A-11a4), (A-11a5), (A-11a6), (A-11a7), (A-11a8), (A-11a9) y (A-11a10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11a). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos que tienen la fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen:



15 (A-11b)

en la que:

R3, R4 y R6 son como se define en la fórmula estructural (A) y R7 es hidrógeno o alquilo C1-C3. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de la fórmula estructural (A).

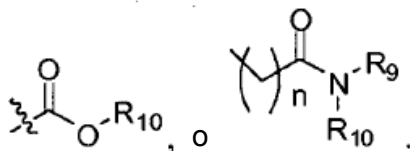
- 20 Fórmula estructural (A-11b1). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R3 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 25 Fórmula estructural (A-11b2). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que R4 es hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 30 Fórmula estructural (A-11b3). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en la que R3 y R4 son hidrógeno. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b4). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

- a. R3 y R4 son hidrógeno y



- 35 b. R6 es hidrógeno, alquilo,

Tales compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b5). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

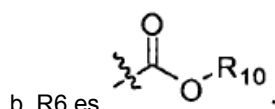
- 40 a. R3 y R4 son hidrógeno y

b. R6 es alquilo.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b6). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

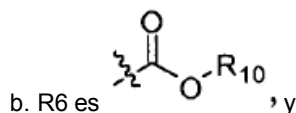
a. R3 y R4 son hidrógeno y



Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b7). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno,

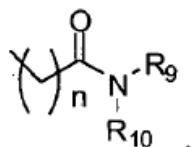


c. R10 es alquilo.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b8). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b9). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

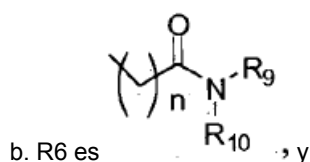
a. R3 y R4 son hidrógeno y

b. R6 es y n es 2.

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

Fórmula estructural (A-11b10). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y

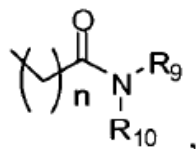


c. R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R11, en donde R11 es como se define en la fórmula estructural (A).

Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 5 Fórmula estructural (A-11b11). Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente compuestos de fórmula estructural (A-11b), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen, en los que:

a. R3 y R4 son hidrógeno y



b. R6 es

- 10 c. R9 es alquilo o alcoxialquilo, y

d. R10 es hidrógeno.

Dichos compuestos se pueden excluir específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b1) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b1) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10) y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b).

- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b2) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 30 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b2) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10) y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 35 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b3) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 40 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b3) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10) y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 45 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b4) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), (A-11b10), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse
- 50

(A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b10), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 5 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b9) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b10) y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 10 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b10) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 15 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b10) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9) y (A-11b11), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

- 20 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b11) y (2) compuestos de cualquiera de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9), y (A-11b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

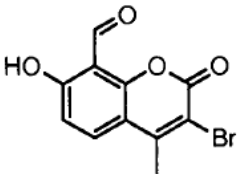
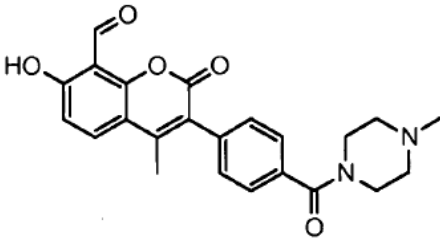
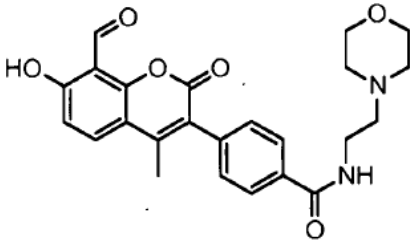
- 25 Algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen específicamente (1) compuestos de fórmula estructural (A-11b11) y (2) compuestos de hasta 10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10) de las fórmulas estructurales (A-11b1), (A-11b2), (A-11b3), (A-11b4), (A-11b5), (A-11b6), (A-11b7), (A-11b8), (A-11b9) y (A-11b10), y algunos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos solo los incluyen. Dichos compuestos pueden excluirse específicamente de las fórmulas estructurales (A) y/o (A-11b). Cada combinación posible se contempla específicamente como si se expusiera explícitamente en este documento.

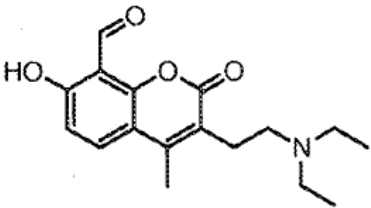
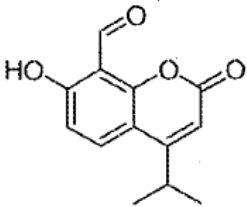
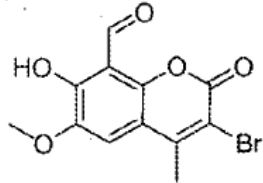
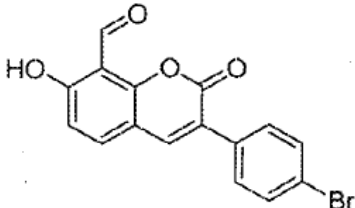
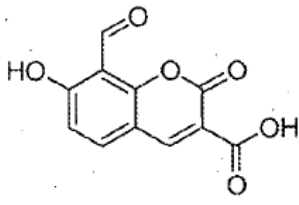
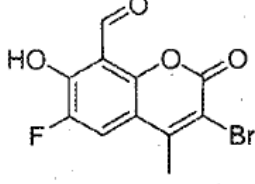
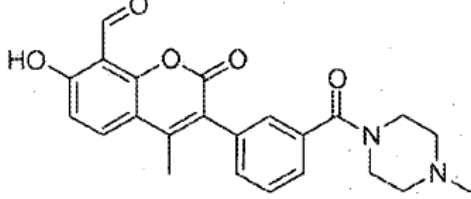
- 30 La Tabla 1 proporciona ejemplos de compuestos abarcados por una o más de las fórmulas estructurales descritas anteriormente. El IC₅₀ medio y EC₅₀ se determinaron como se describe en los Ejemplos a continuación. Estos y otros compuestos dentro del alcance de las fórmulas descritas anteriormente pueden sintetizarse de acuerdo con métodos generales conocidos en la técnica y como se describe en los Ejemplos específicos, a continuación. Los compuestos en la Tabla 1 que no caen dentro del alcance de la presente fórmula reivindicada (A-1) son compuestos de referencia.

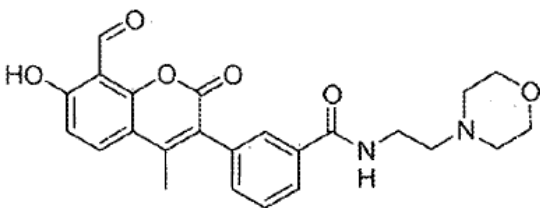
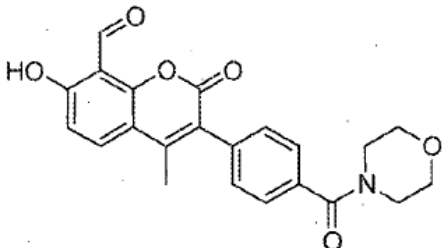
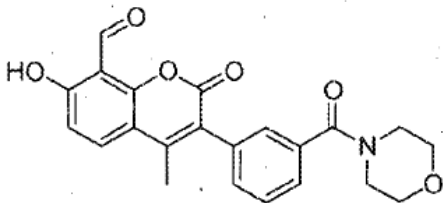
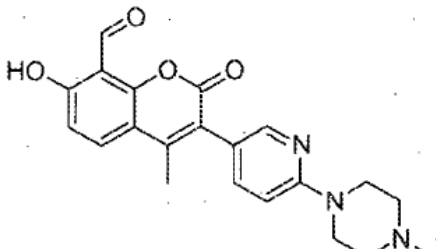
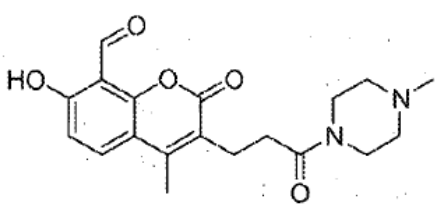
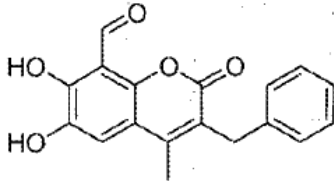
45

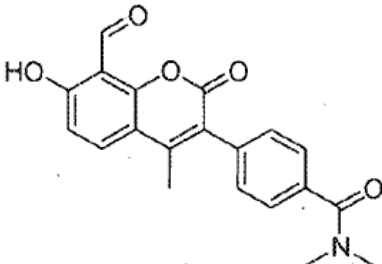
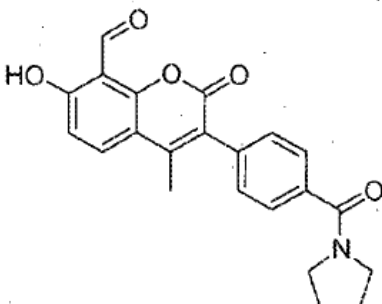
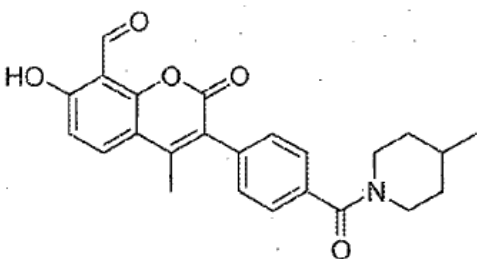
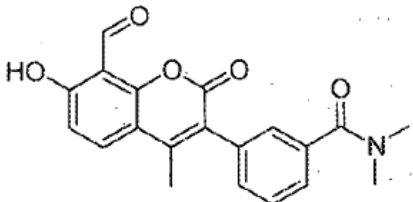
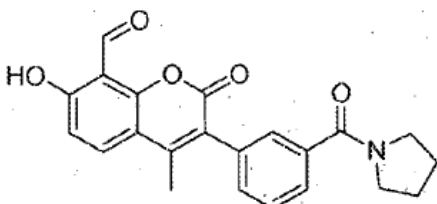
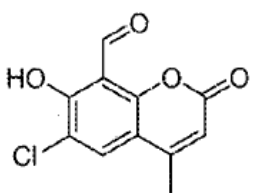
50

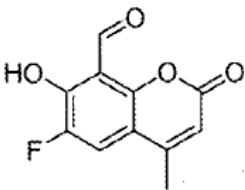
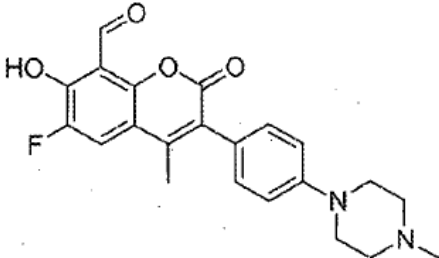
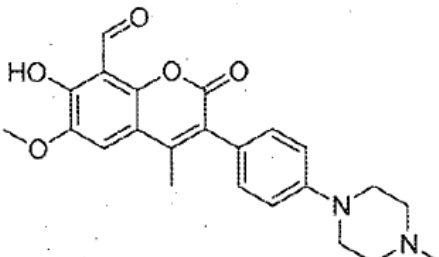
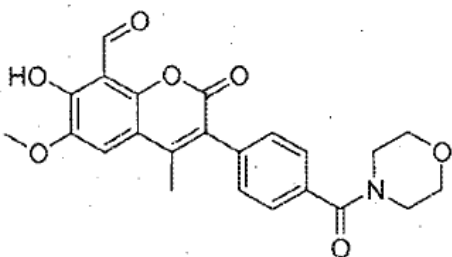
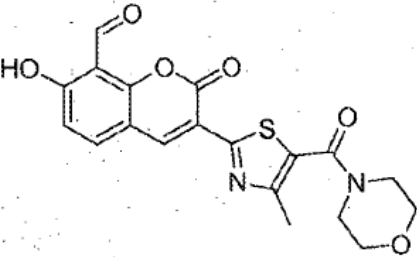
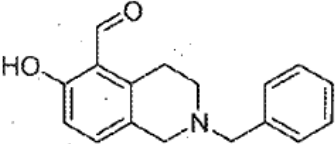
Tabla 1.

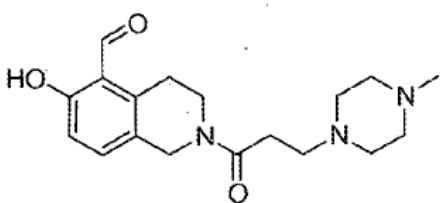
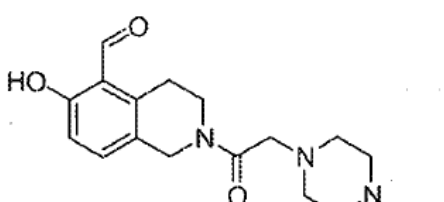
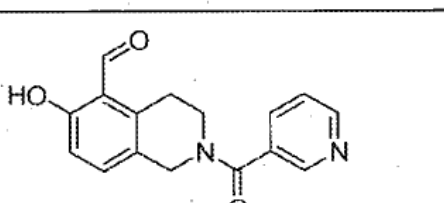
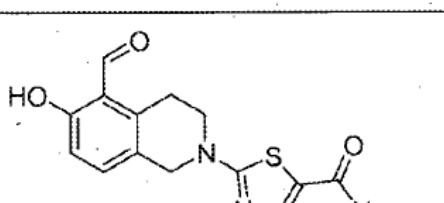
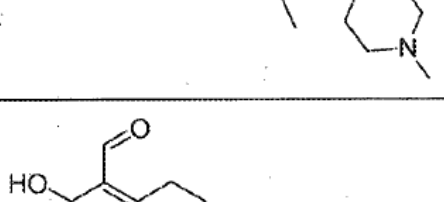
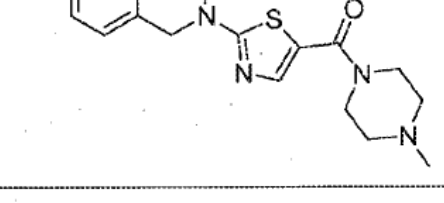
Compuesto	Estructura	IC50_av (μ M)	EC50_av (μ M)
1		< 0.1	< 10
2		< 0.1	< 10
3		< 0.1	< 10

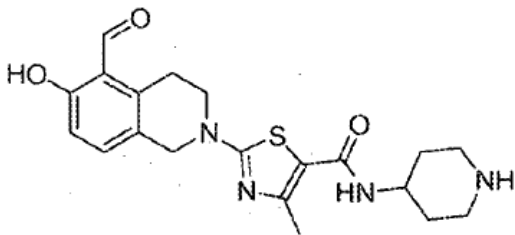
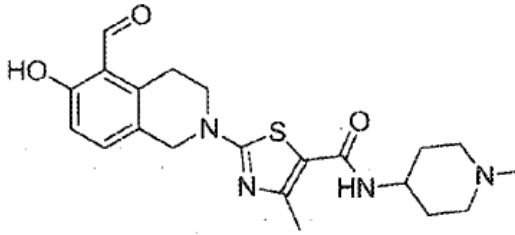
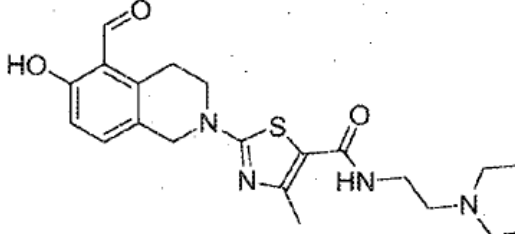
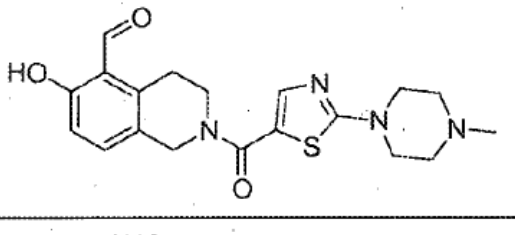
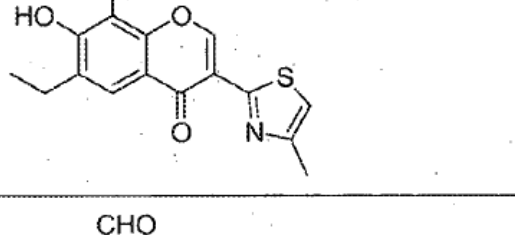
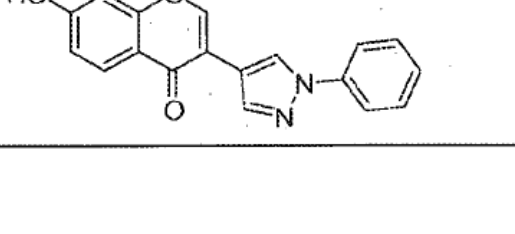
4	 <chem>CCN(CC)CCc1c(C)c2c(c1)c(=O)oc(=O)c2C3=CC=C(C(=C3)O)C=O</chem>	< 0.1	> 10
5	 <chem>CC(C)c1c(C)c2c(c1)c(=O)oc(=O)c2C3=CC=C(C(=C3)O)C=O</chem>	< 0.1	< 10
6	 <chem>COc1c(C)c2c(c1)c(=O)oc(=O)c2C3=CC=C(C(=C3)O)C=OBr</chem>	< 0.1	< 10
7	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)c2c(C)c3c(c2)c(=O)oc(=O)c3C4=CC=C(C(=C4)O)C=O</chem>	< 0.1	> 10
8	 <chem>OC(=O)c1c(C)c2c(c1)c(=O)oc(=O)c2C3=CC=C(C(=C3)O)C=O</chem>	> 10	> 10
9	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)c2c(C)c3c(c2)c(=O)oc(=O)c3C4=CC=C(C(=C4)O)C(F)=C</chem>	< 1	< 10
10	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3c(C)c4c(c3)c(=O)oc(=O)c4C5=CC=C(C(=C5)O)C=O</chem>	< 0.1	< 10

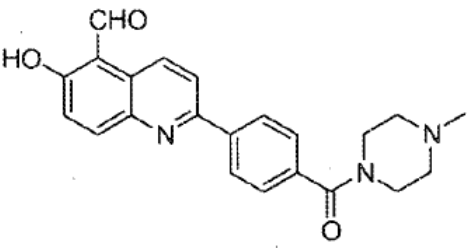
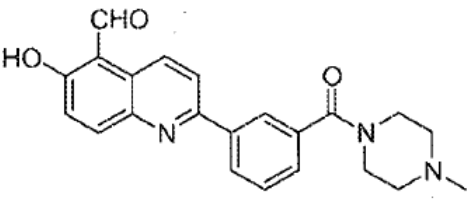
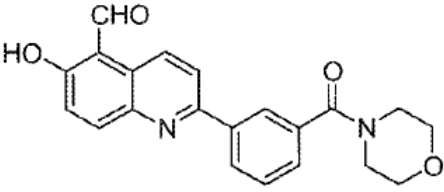
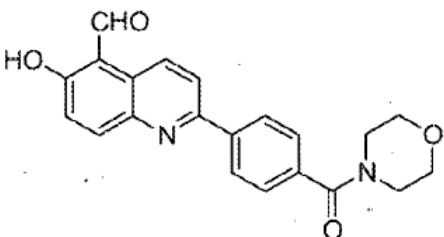
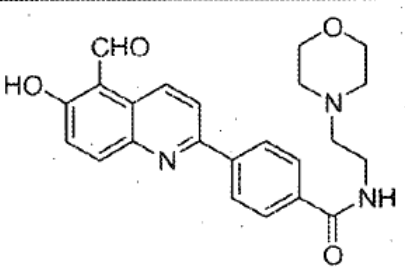
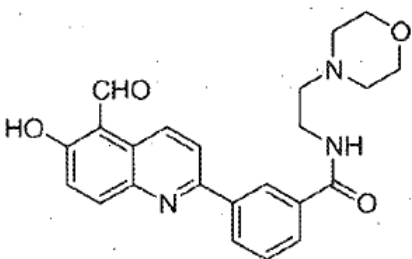
11		< 0.1	< 10
12		< 0.1	< 10
13		< 0.1	< 10
14		< 0.1	< 10
15		nd	< 10
16		< 0.1	> 10

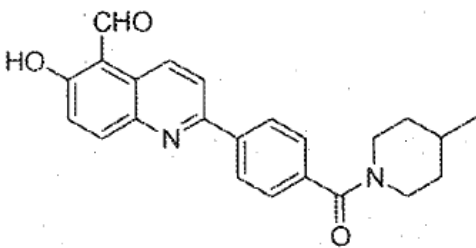
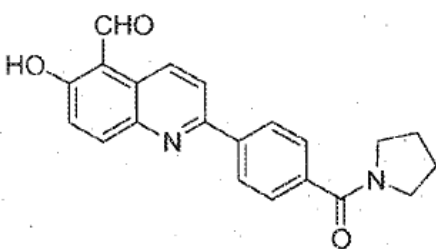
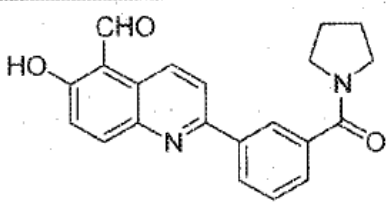
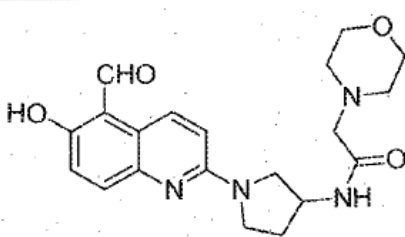
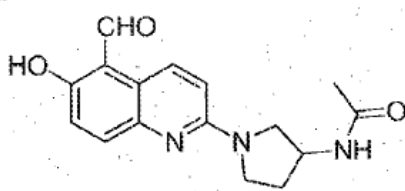
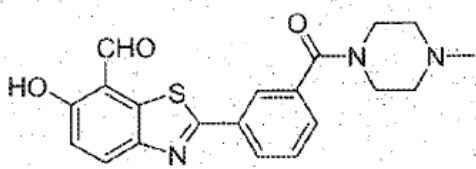
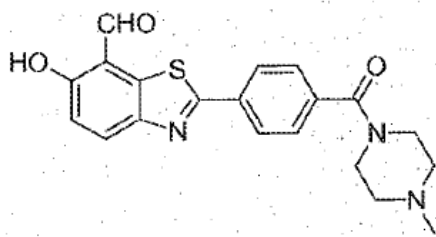
17		< 0.1	< 10
18		< 1	< 10
19		> 1	< 10
20		< 1	> 10
21		< 0.1	> 10
22		< 0.1	< 10

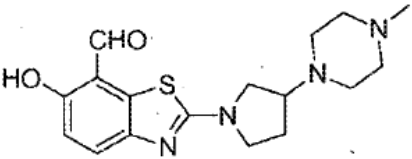
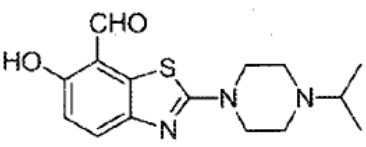
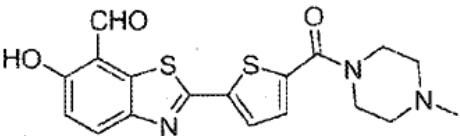
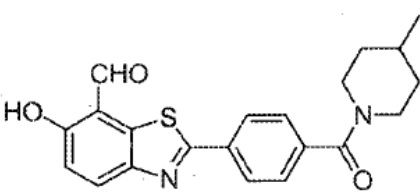
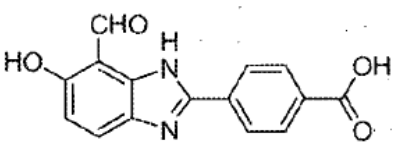
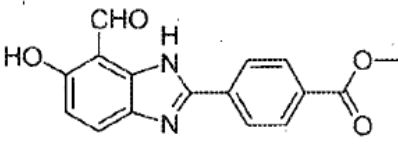
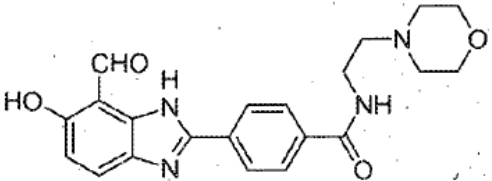
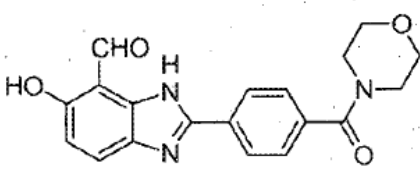
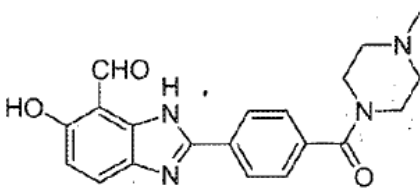
23		< 1	< 10
24		< 0.1	< 10
25		< 0.1	< 10
26		< 1	< 10
27		< 0.1	< 10
28		< 10	> 10

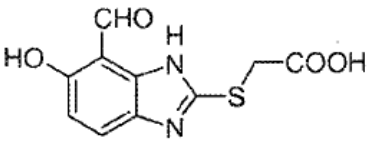
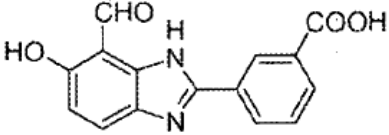
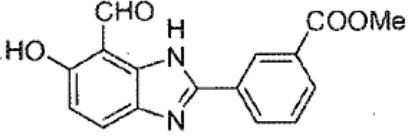
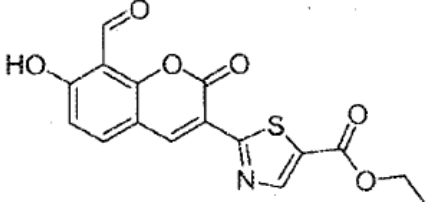
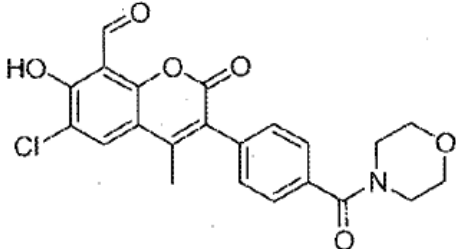
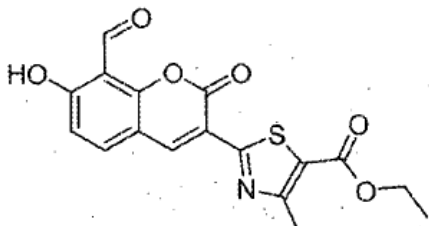
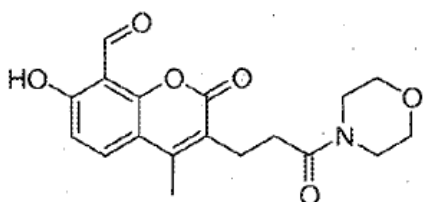
29		> 10	nd
30		> 10	nd
31		> 10	nd
32		< 10	nd
33		< 10	> 10
34		< 10	> 10

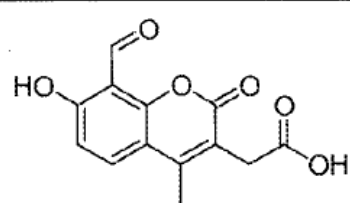
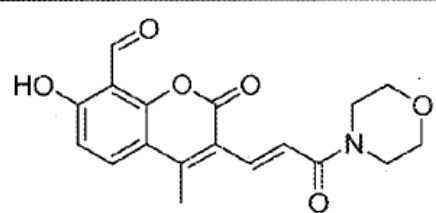
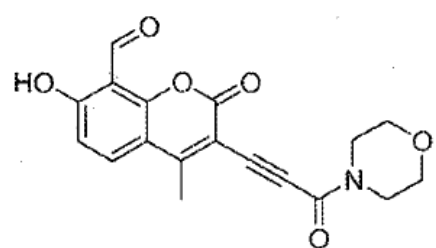
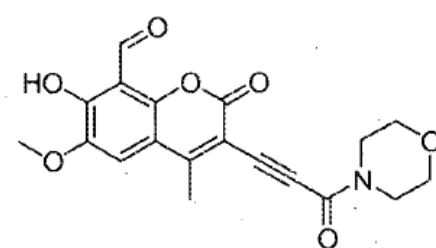
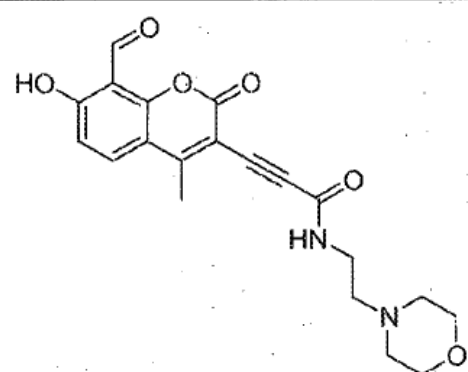
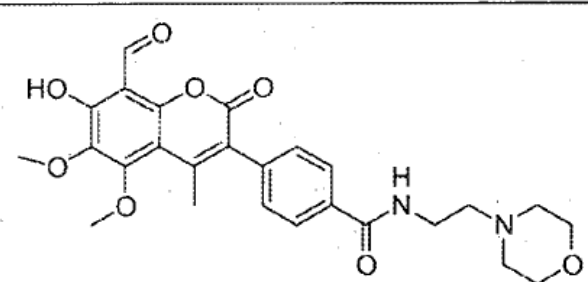
35		< 0.1	> 10
36		< 1	> 10
37		< 0.1	> 10
38		< 0.1	> 10
39		< 0.1	> 10
40		< 1	> 10

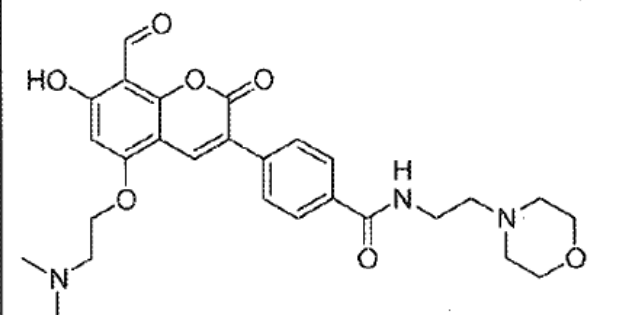
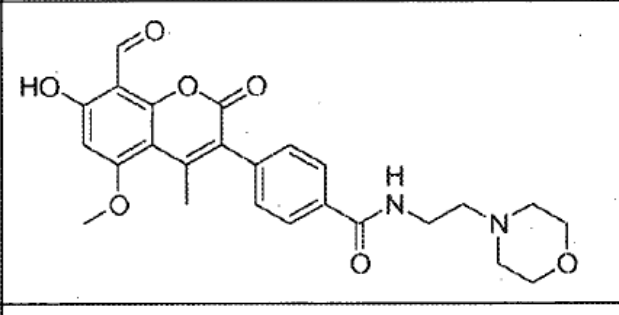
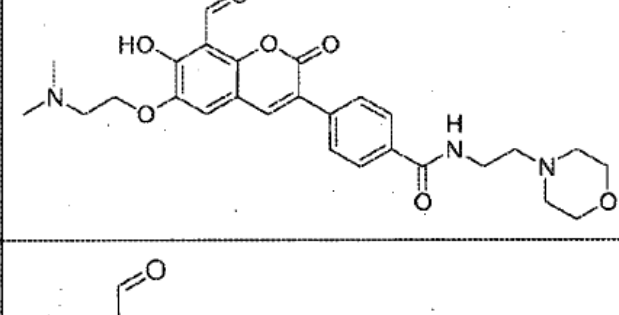
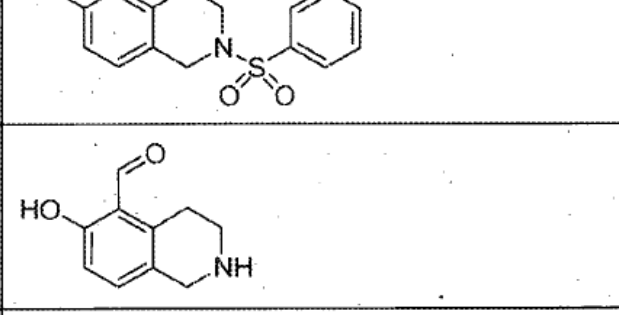
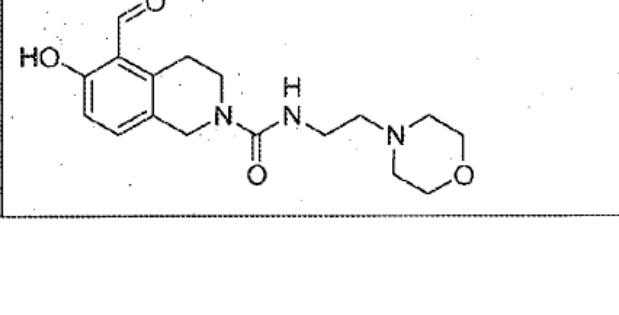
41		< 1	< 10
42		< 1	< 10
43		< 1	< 10
44		< 1	< 10
45		< 1	< 10
46		< 0.1	< 10

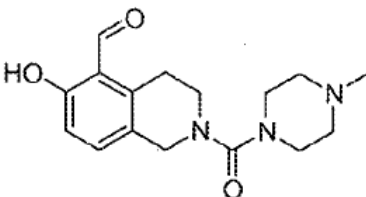
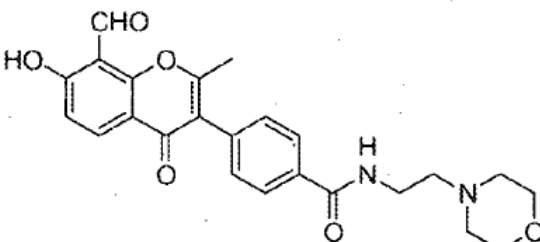
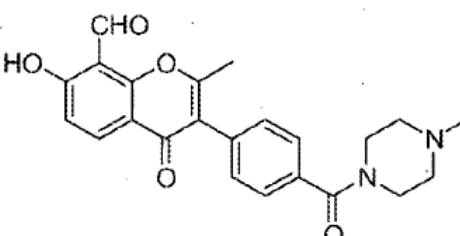
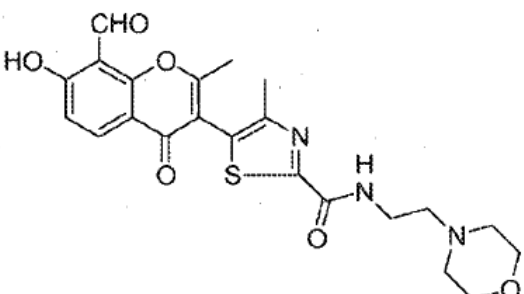
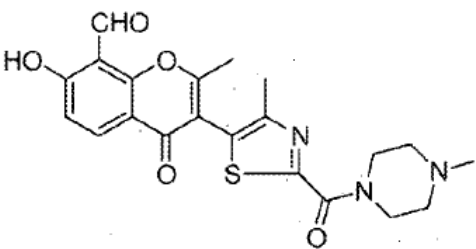
47		< 0.1	> 10
48		< 0.1	< 10
49		< 0.1	> 10
50		< 0.1	< 10
51		< 0.1	< 10
52		< 0.1	> 10
53		< 0.1	> 10

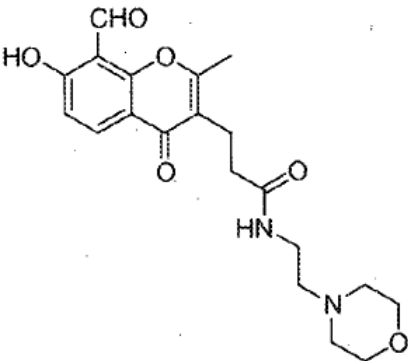
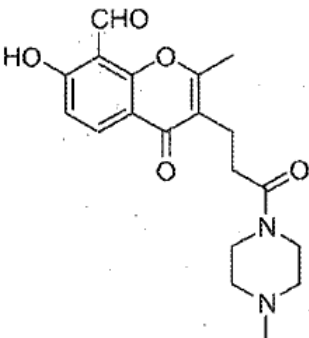
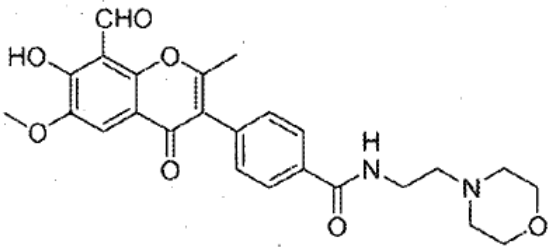
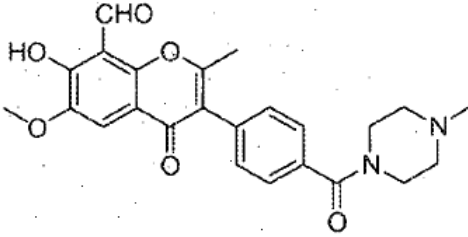
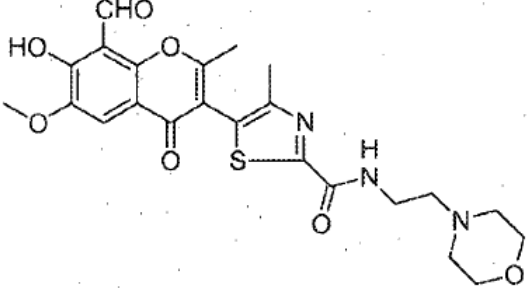
54		< 0.1	> 10
55		< 0.1	> 10
56		< 0.1	> 10
57		< 0.1	> 10
58		< 1	> 10
59		< 1	> 10
60		< 0.1	> 10
61		< 0.1	> 10
62		< 0.1	> 10

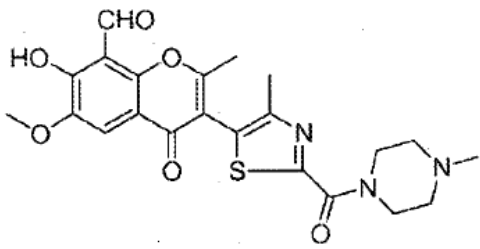
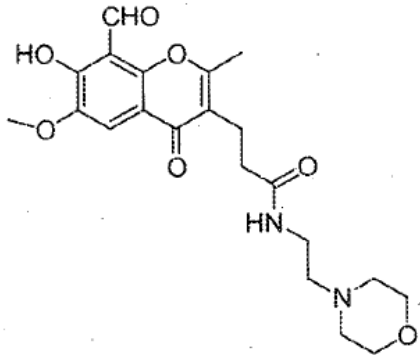
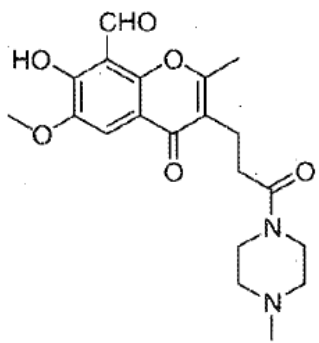
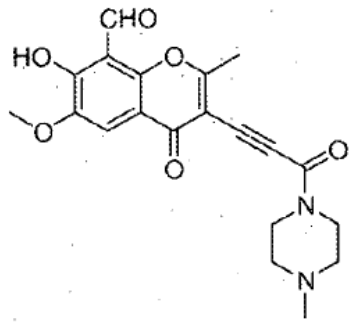
63		< 0.1	> 10
64		< 0.1	> 10
65		< 0.1	< 10
66			
67		< 1	> 10
68		< 0.1	< 10
69		< 0.1	< 10

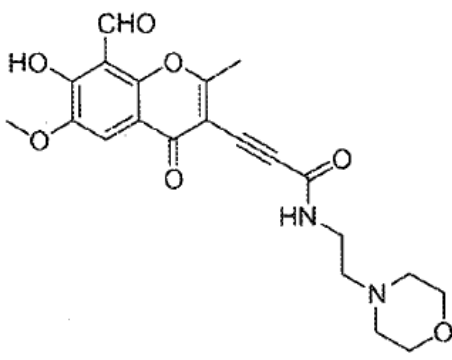
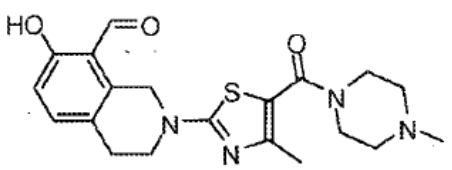
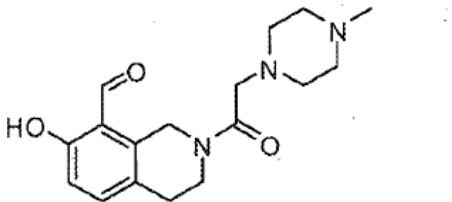
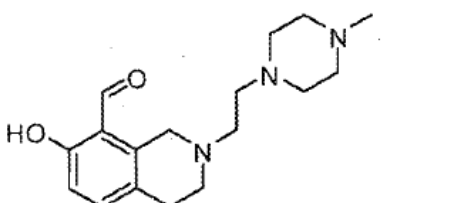
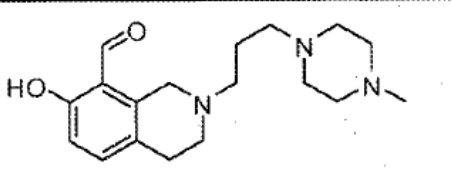
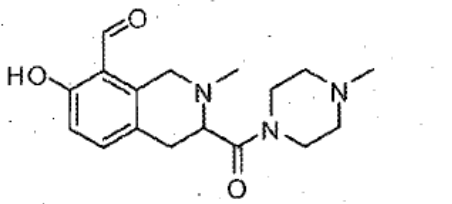
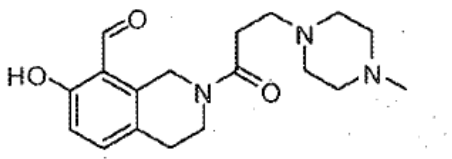
70		<0.1	>10
71			
72			
73			
74			
75			

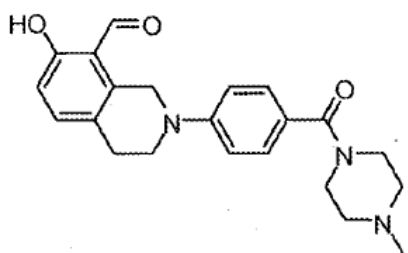
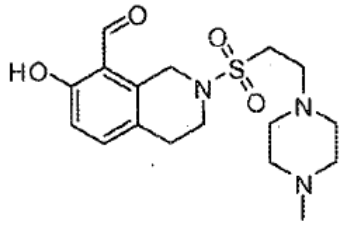
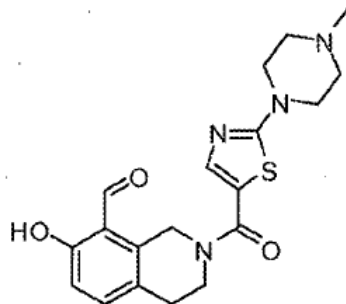
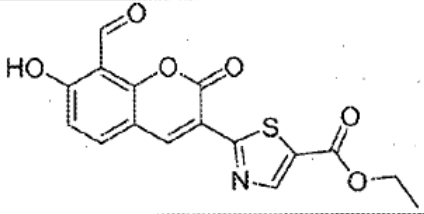
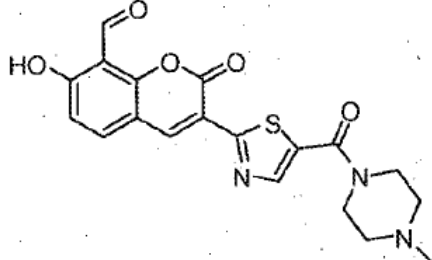
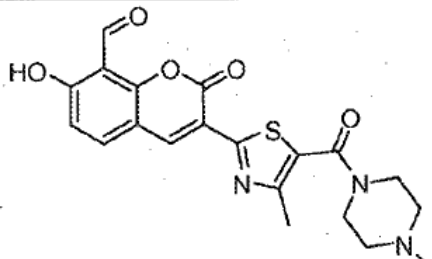
76			
77			
78			
79			
80			
81			

82			
83			
84			
85			
86			

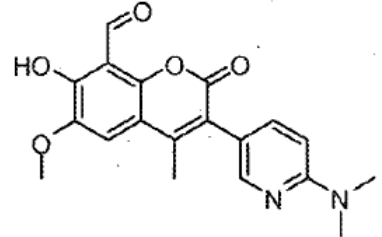
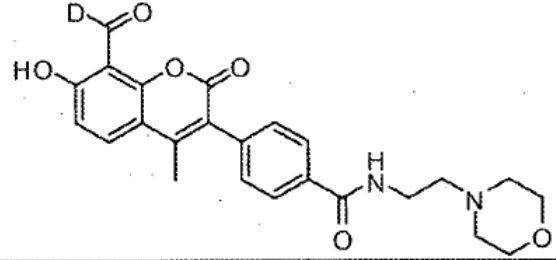
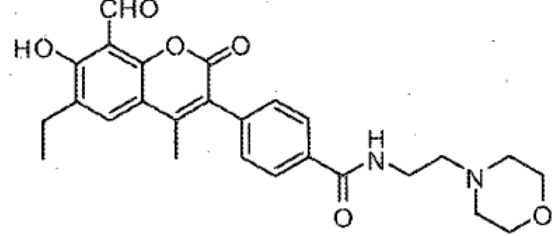
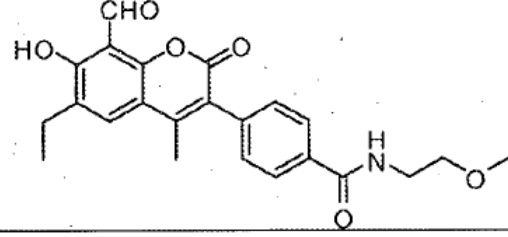
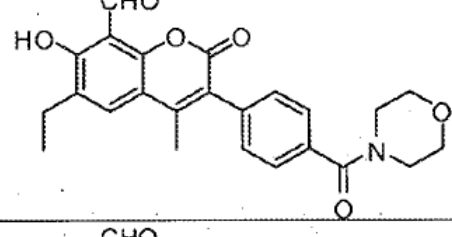
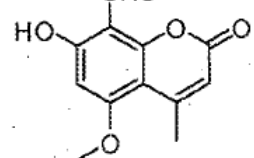
87			
88			>10
89			
90			
91			

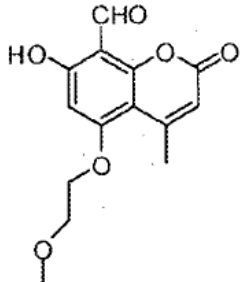
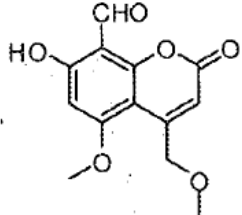
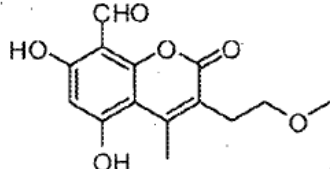
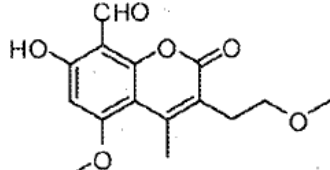
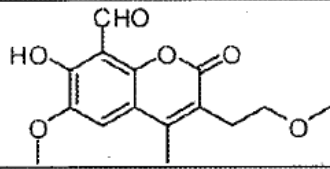
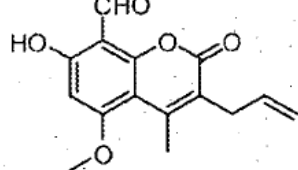
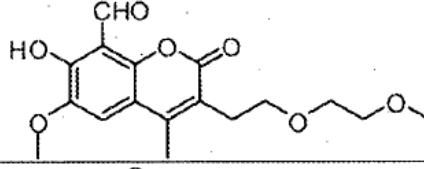
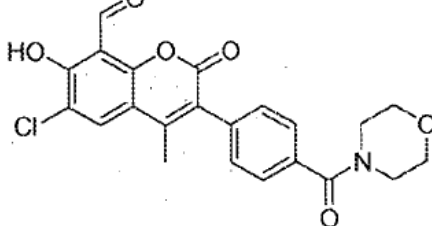
92			
93			>10
94			>10
95			

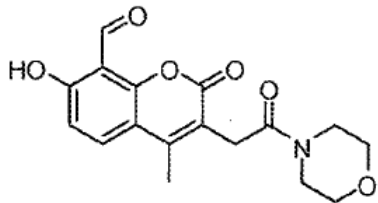
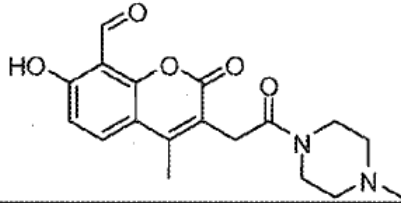
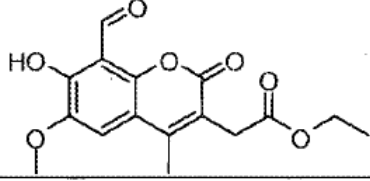
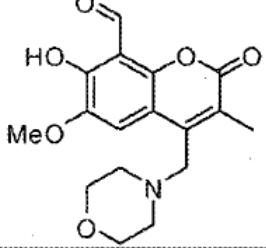
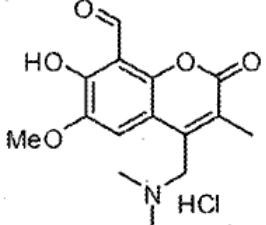
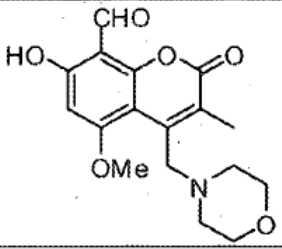
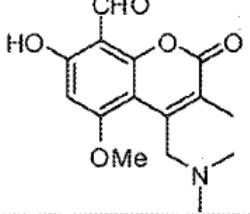
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			

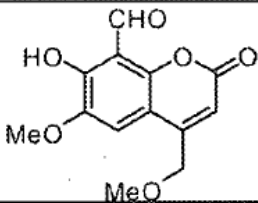
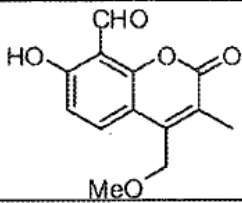
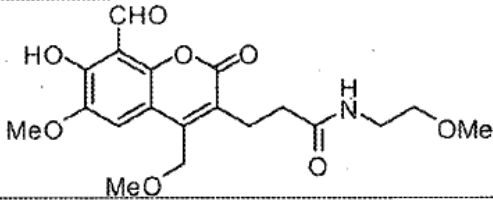
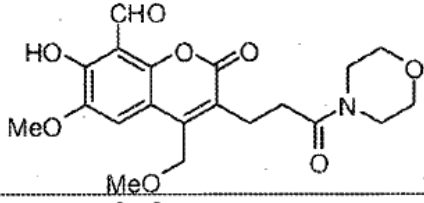
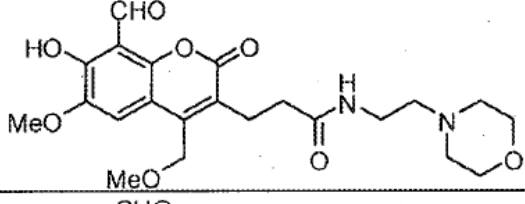
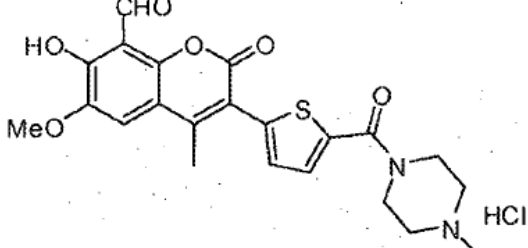
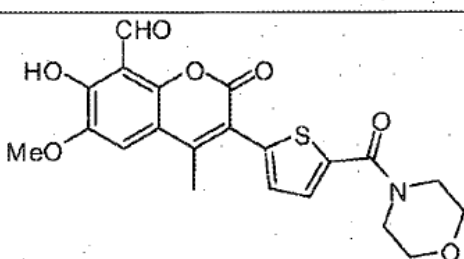
103			
104			
105			
106		<0.1	<10
107		<0.1	<10
108		<0.1	<10

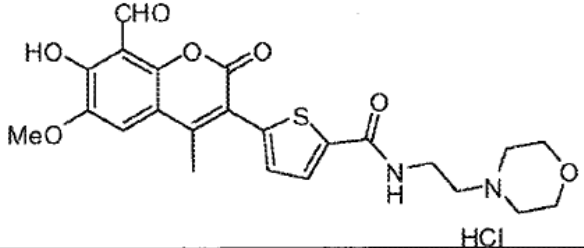
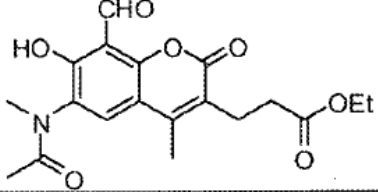
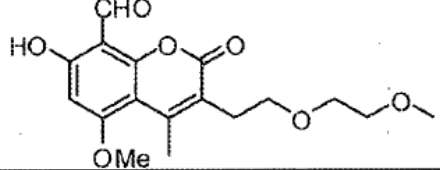
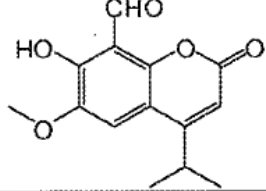
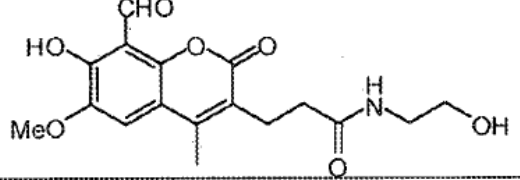
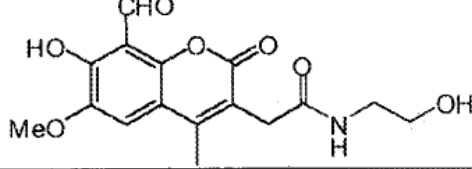
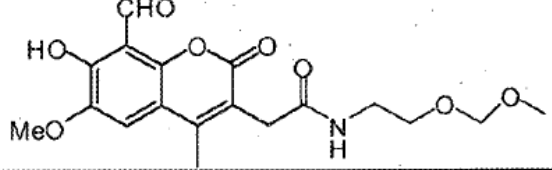
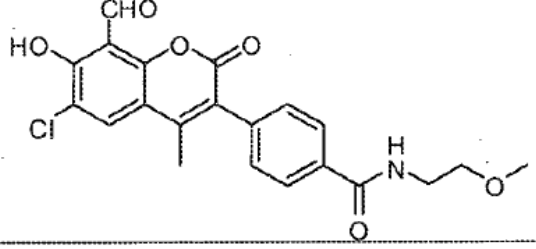
109		<0.1	<10
110		<1	<10
111		<0.1	<10
112		<0.1	<10
113		<0.1	<10
114		<1	<10

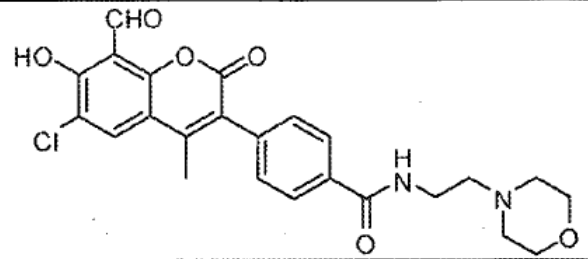
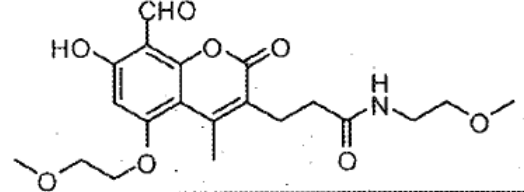
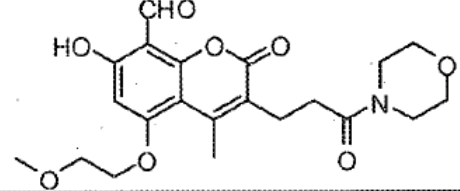
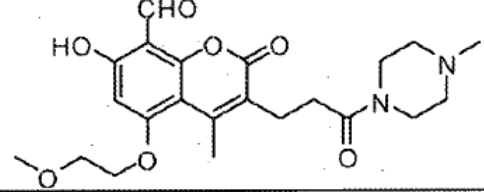
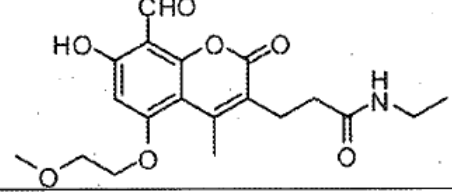
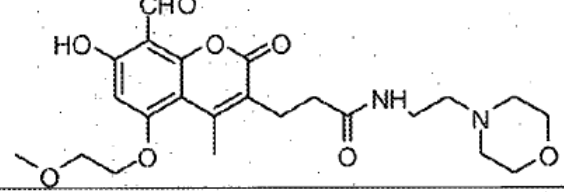
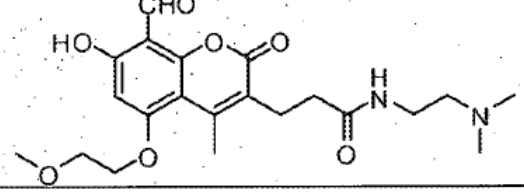
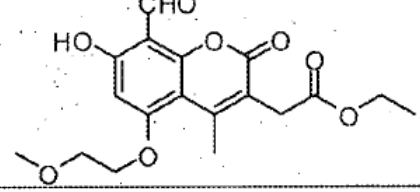
115		<1	<10
116		<0.1	<10
117		<1	<10
118		<0.1	<10
119		<1	>10
120		<1	<10

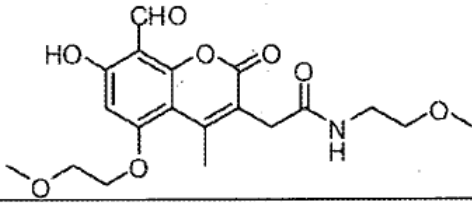
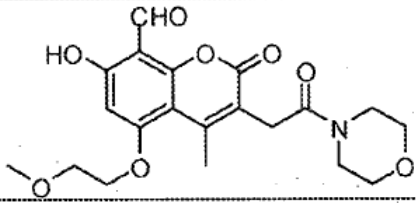
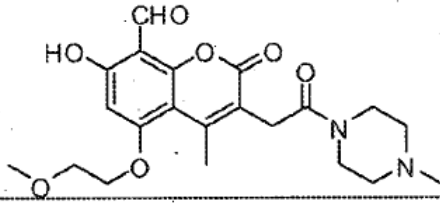
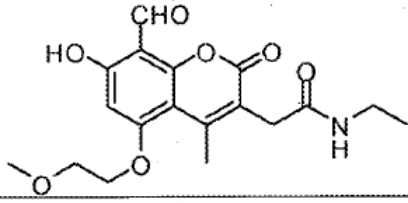
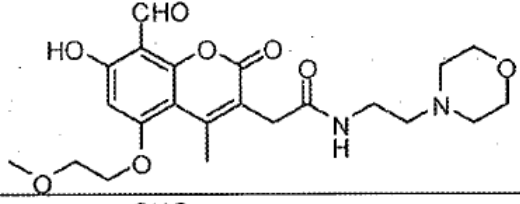
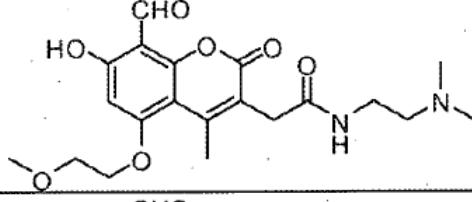
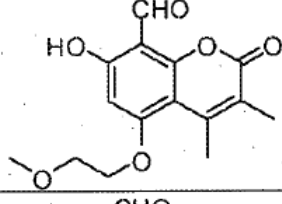
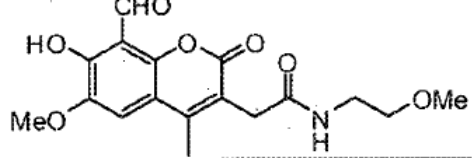
121		<0.1	<10
122		ND	<10
123		ND	<10
124		ND	<10
125		ND	<10
126		ND	<10
127		<0.1	<10
128		<1	>10

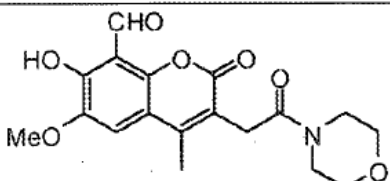
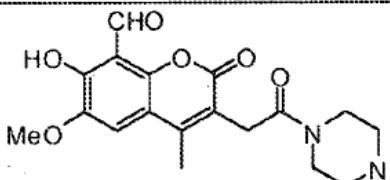
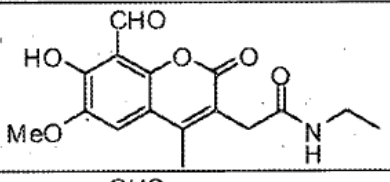
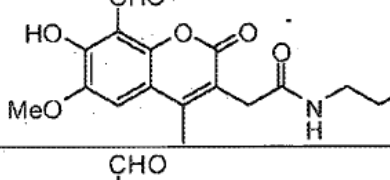
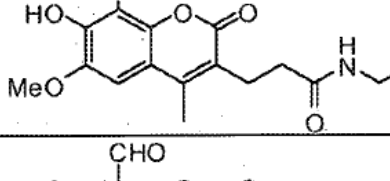
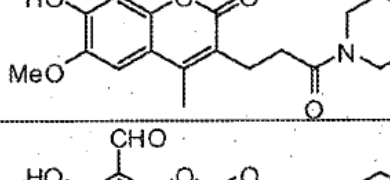
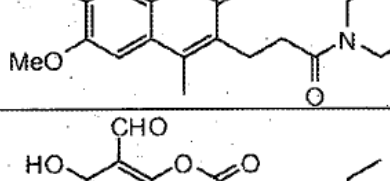
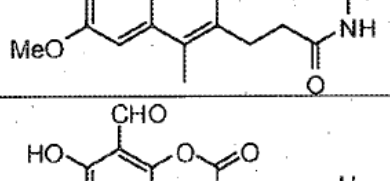
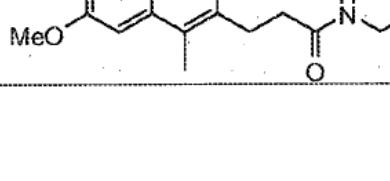
129		<0.1	<10
130		<0.1	<10
131		<0.1	<10
132		<0.1	<10
133		<0.1	<10
134		ND	<10
135		ND	<10

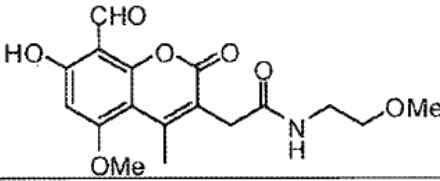
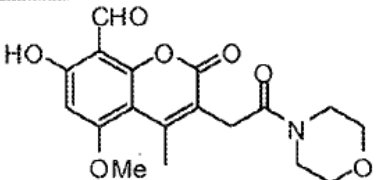
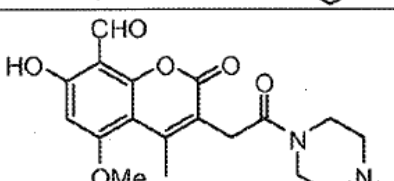
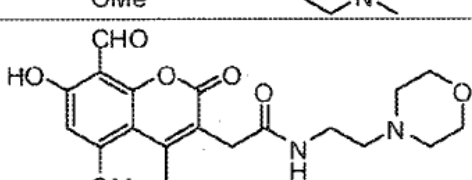
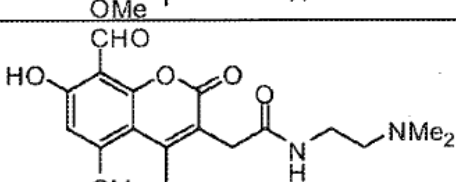
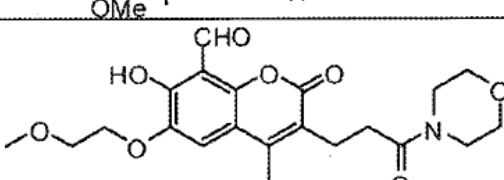
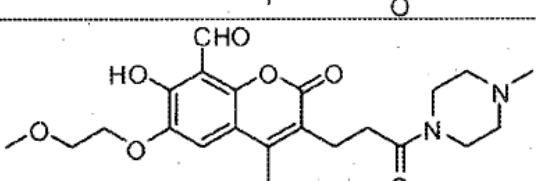
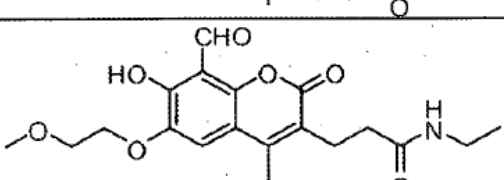
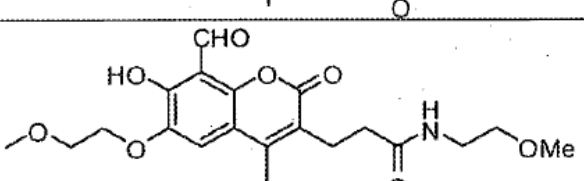
136		<1	<10
137		<0.1	<10
138		<1	>10
139		<0.1	<10
140		<1	>10
141		<0.1	<10
142		<0.1	<10

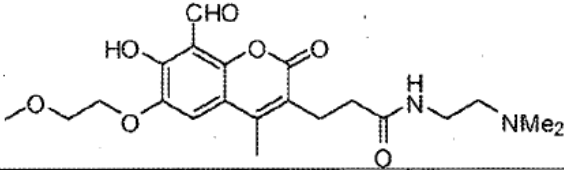
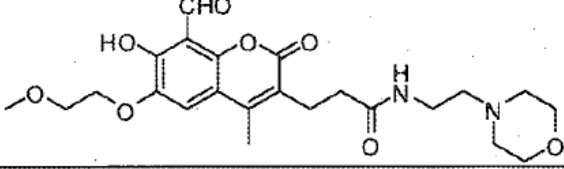
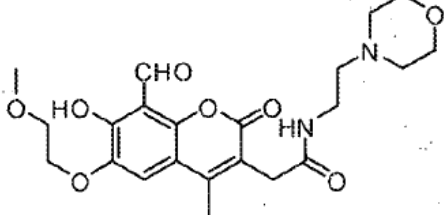
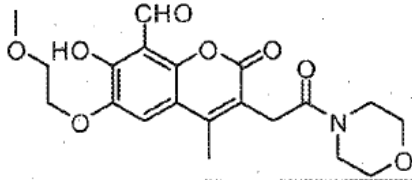
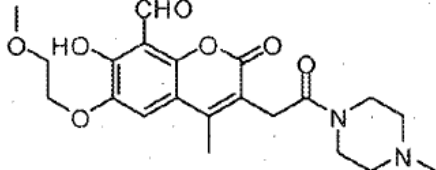
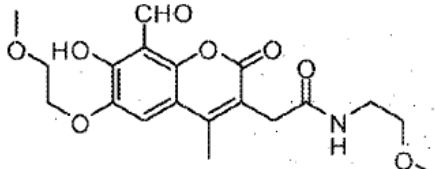
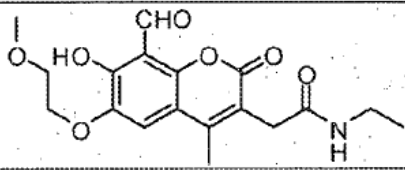
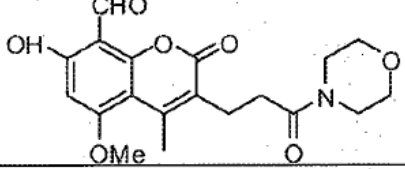
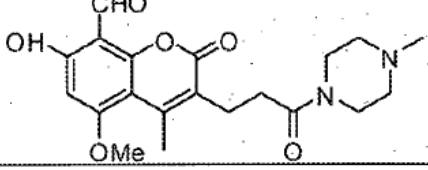
143		<1	<10
144		ND	>10
145		ND	<10
146		<0.1	<10
147		<0.1	>10
148		<0.1	>10
149		<1	<10
150		<1	>10

151		<1	>10
152		<1	<10
153		<0.1	<10
154		<0.1	<10
155		<1	<10
156		<1	>10
157		<1	>10
158		ND	<10

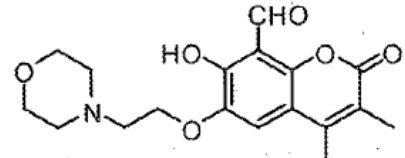
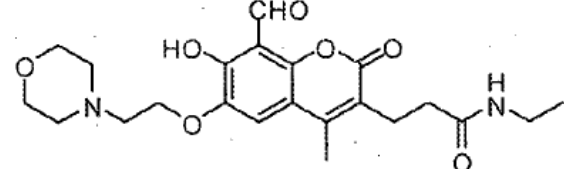
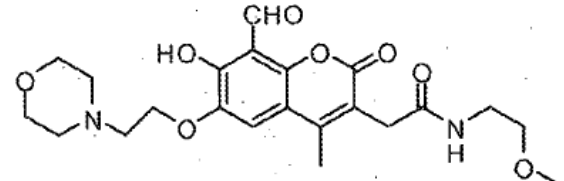
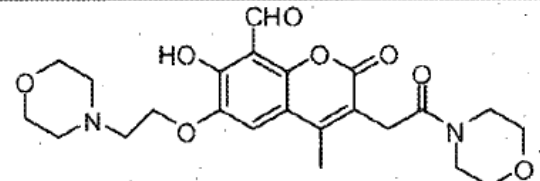
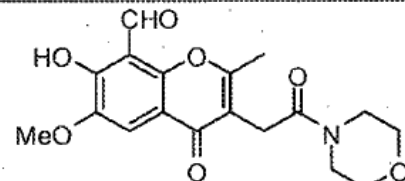
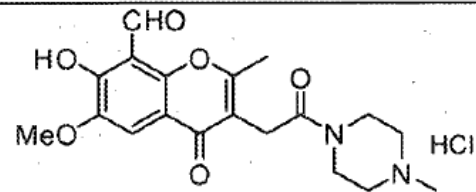
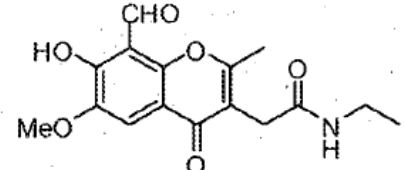
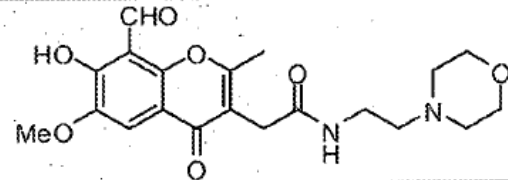
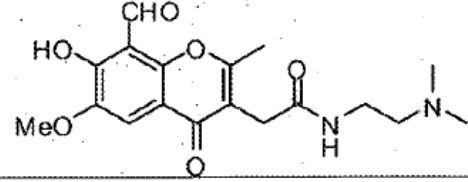
159		ND	<10
160		ND	<10
161		ND	<10
162		ND	<10
163		ND	<10
164		ND	>10
165		ND	<10
166		<1	<10

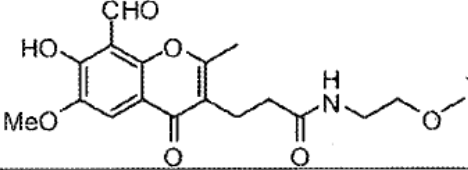
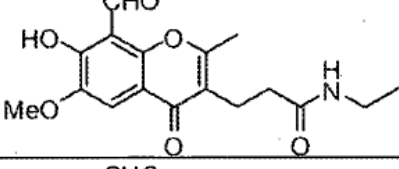
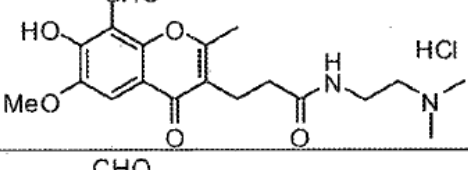
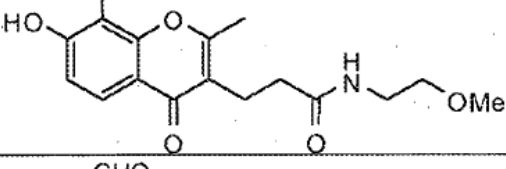
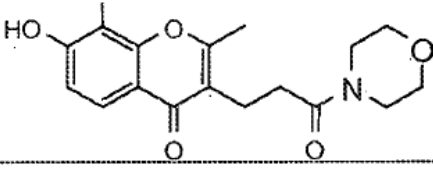
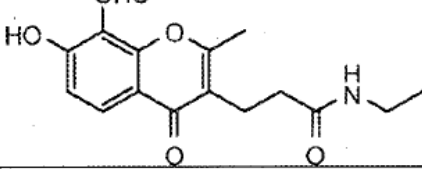
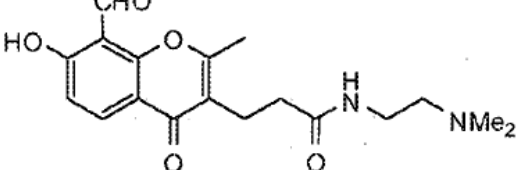
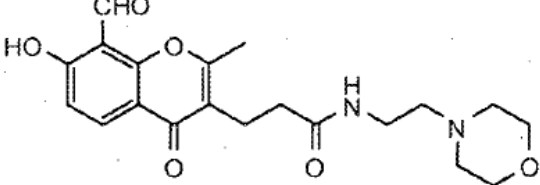
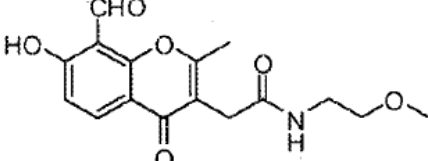
167		<0.1	<10
168		<0.1	<10
169		<0.1	<10
170		<1	<10
171		<0.1	<10
172		<0.1	<10
173		<0.1	<10
174		<0.1	<10
175		<1	>10

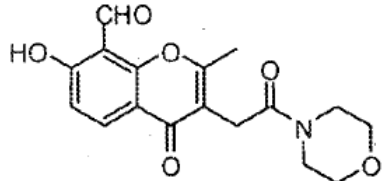
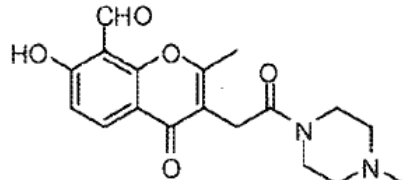
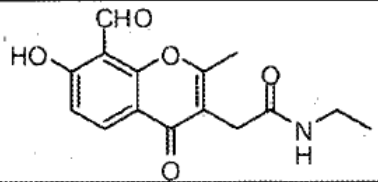
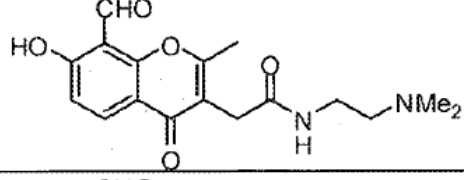
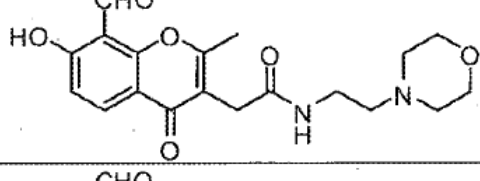
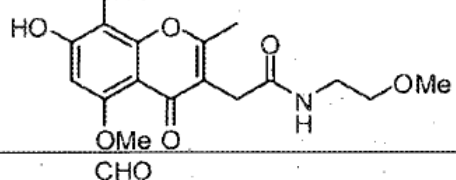
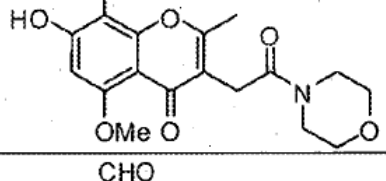
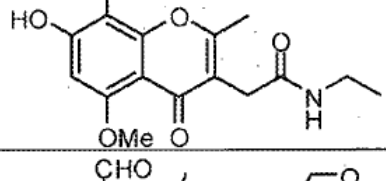
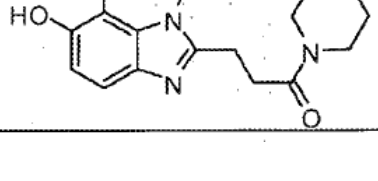
176		<0.1	<10
177		<0.1	<10
178		ND	<10
179		<1	<10
180		<0.1	<10
181		<0.1	<10
182		<0.1	<10
183		ND	<10
184		<0.1	<10

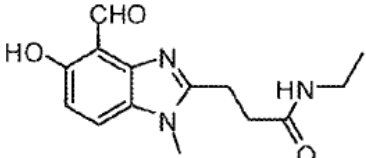
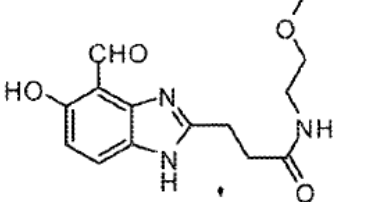
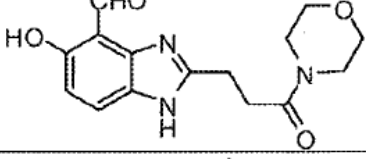
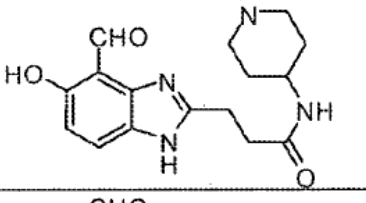
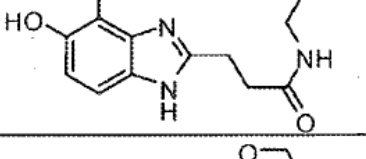
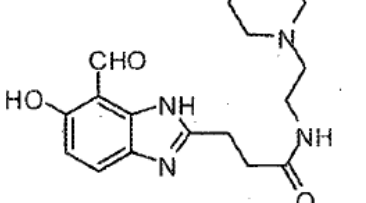
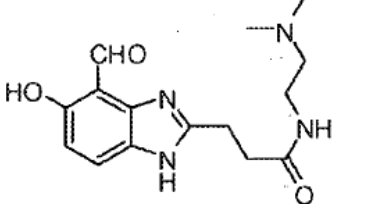
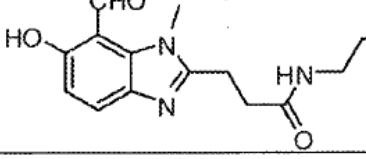
185		<0.1	>10
186		<1	>10
187		ND	<10
188		ND	<10
189		ND	<10
190		ND	<10
191		ND	<10
192		<1	<10
193		<0.1	<10

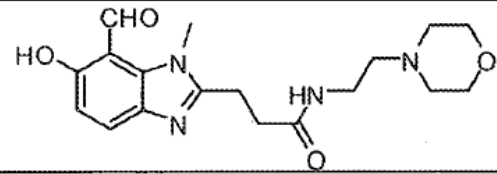
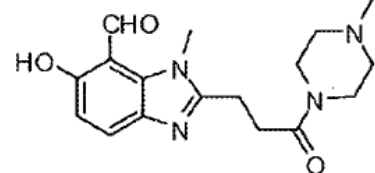
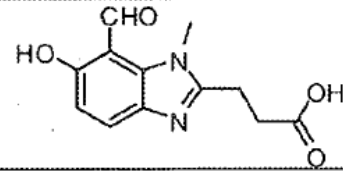
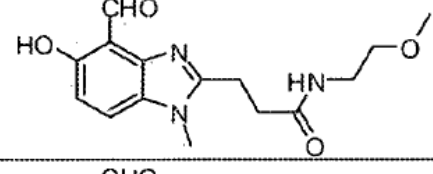
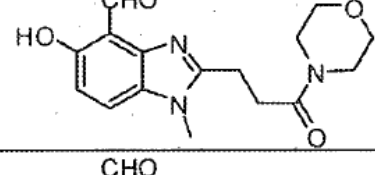
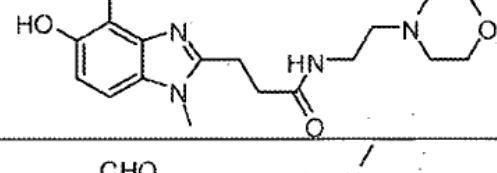
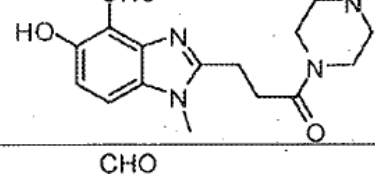
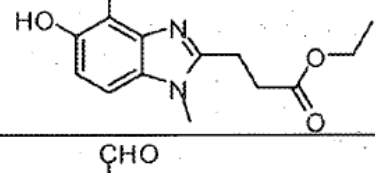
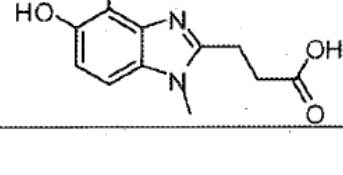
194		<0.1	<10
195		ND	<10
196		<0.1	<10
197		<1	<10
198		>1	<10
199		<0.1	>10
200		<0.1	>10
201		<0.1	<10
202		ND	>10

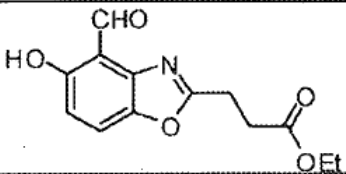
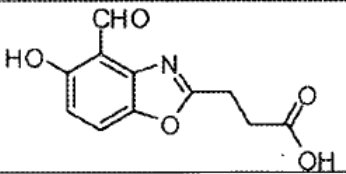
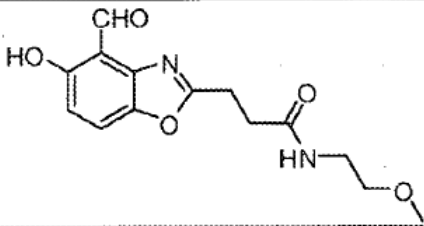
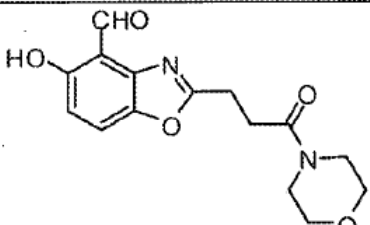
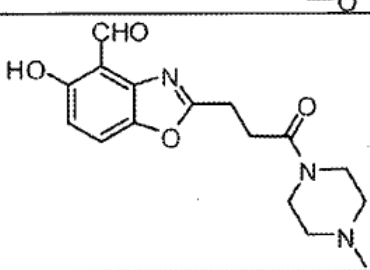
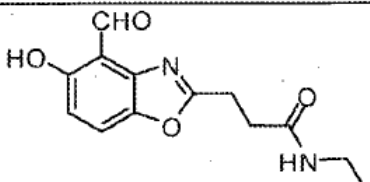
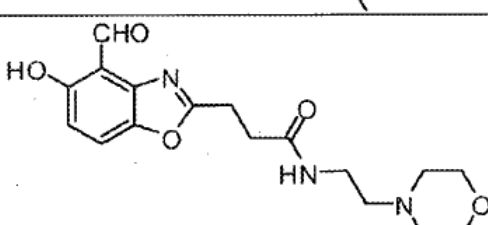
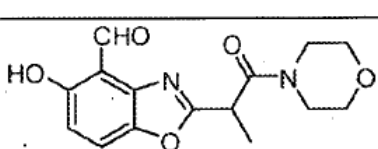
203		ND	<10
204		ND	>10
205		ND	10
206		ND	10
207			>10
208			>10
209			<10
210			>10
211			>10

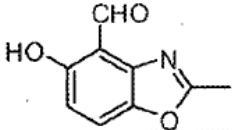
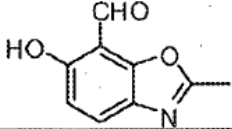
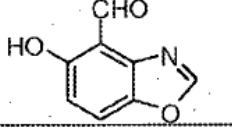
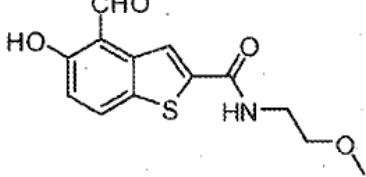
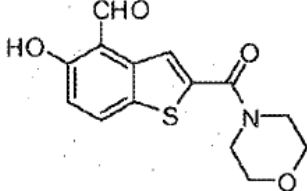
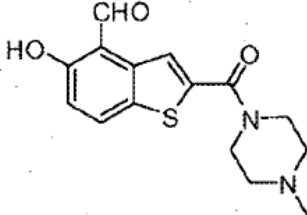
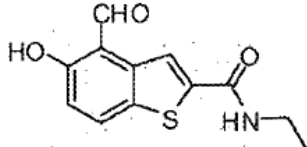
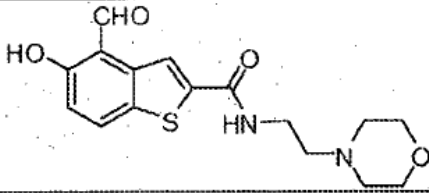
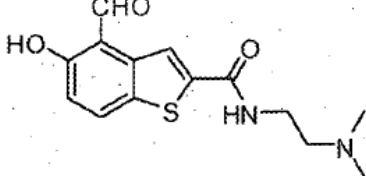
212		>10
213		>10
214		>10
215		<10
216		<10
217		<10
218		>10
219		>10
220		<10

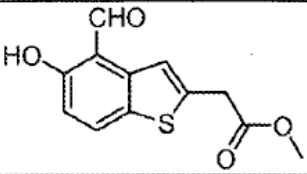
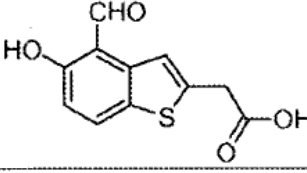
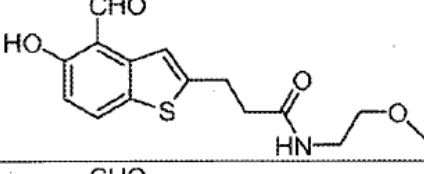
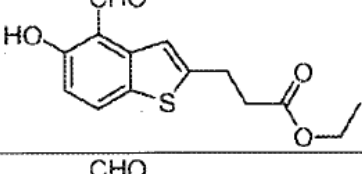
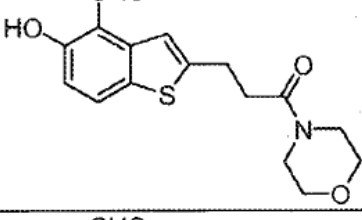
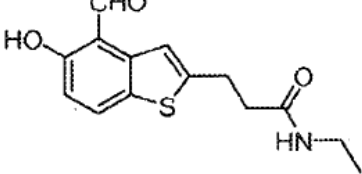
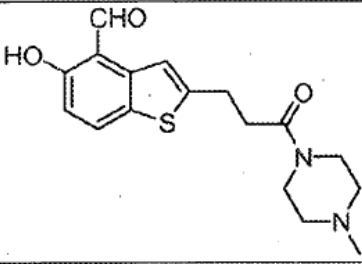
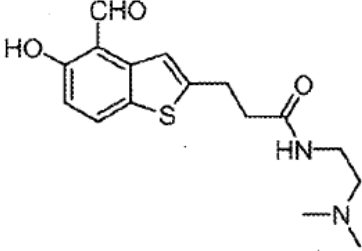
221			>10
222			<10
223			<10
224			>10
225			>10
226			<10
227			<10
228			<10
229			>10

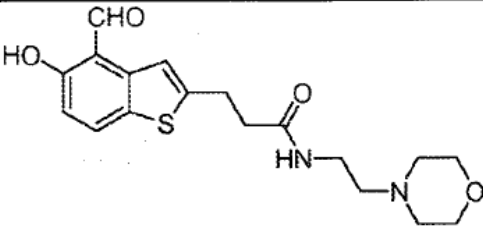
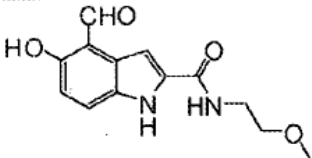
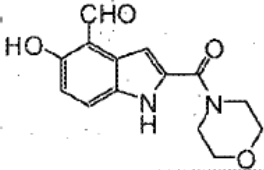
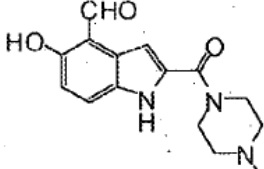
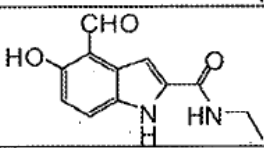
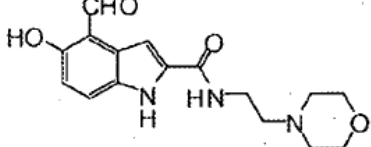
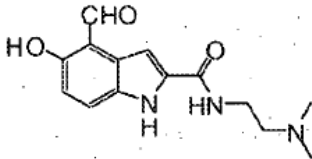
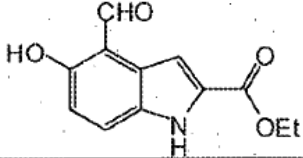
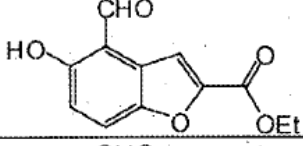
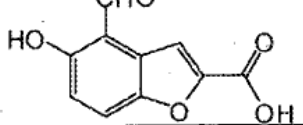
230			>10
231			>10
232			>10
233			<10
234			>10
235			>10
236			>10
237			>10

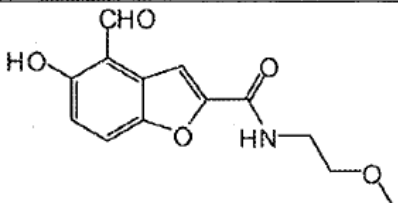
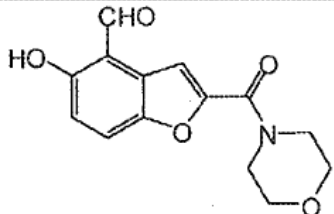
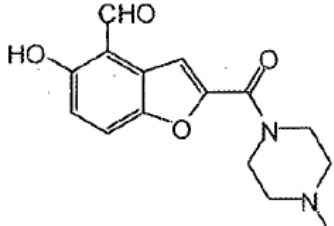
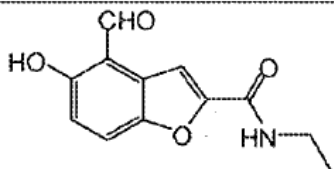
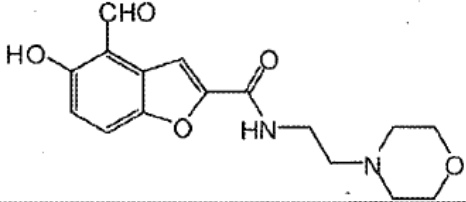
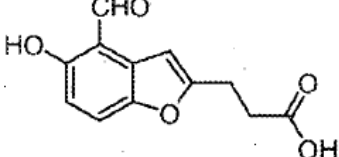
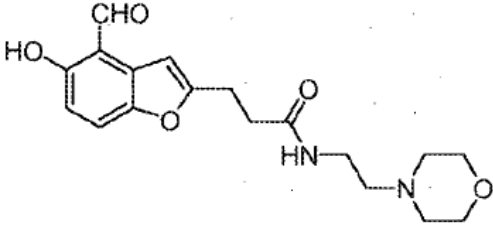
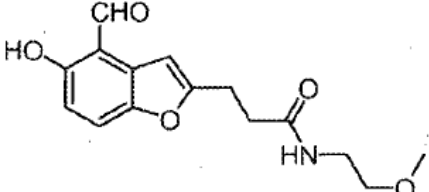
238			>10
239			>10
240			>10
241			>10
242			>10
243			>10
244			>10
245			<10
246			>10

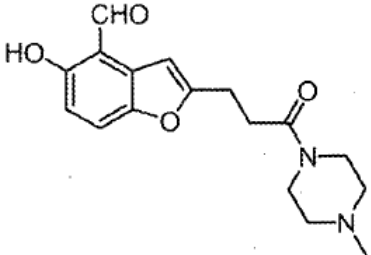
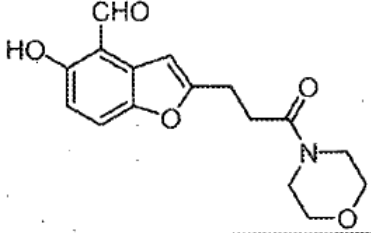
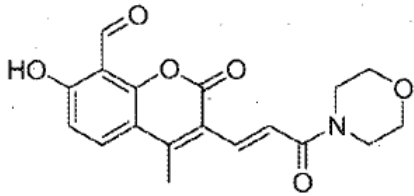
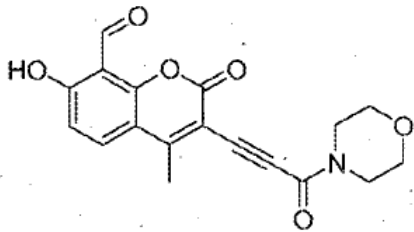
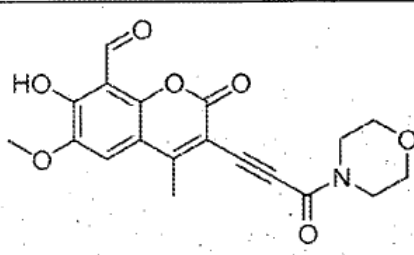
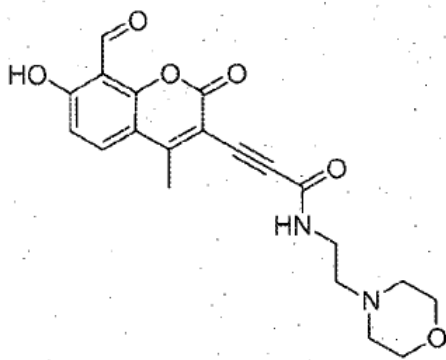
247			>10
248			>10
249			>10
250			>10
251			>10
252			>10
253			<10
254			>10

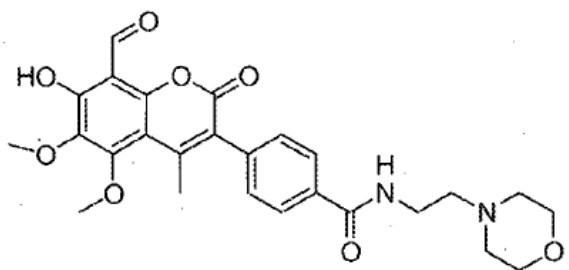
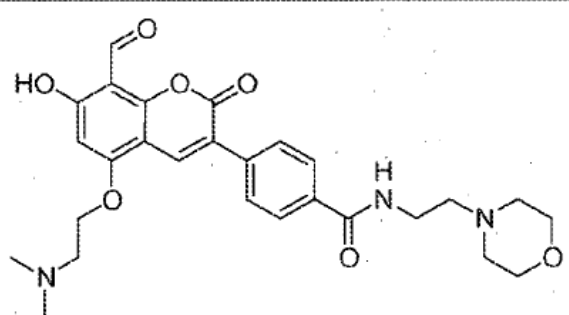
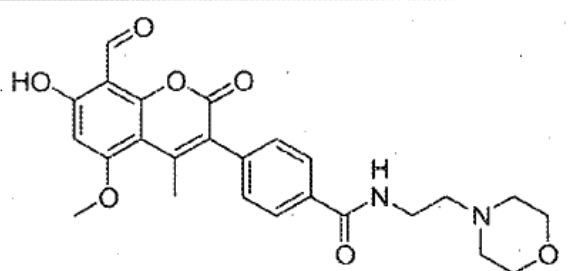
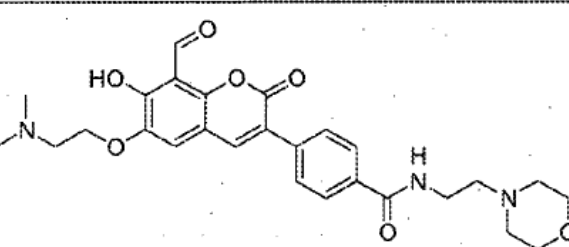
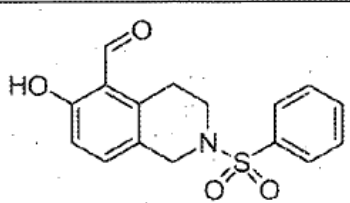
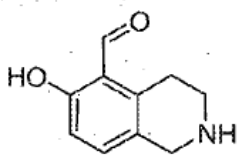
255			<10
256			>10
257			>10
258			>10
259			>10
260			>10
261			<10
262			<10
263			>10

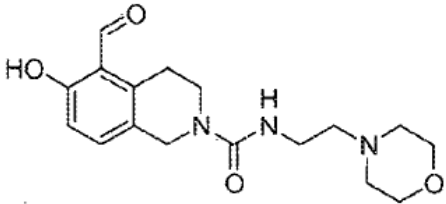
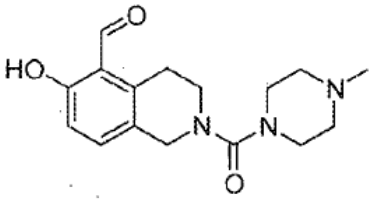
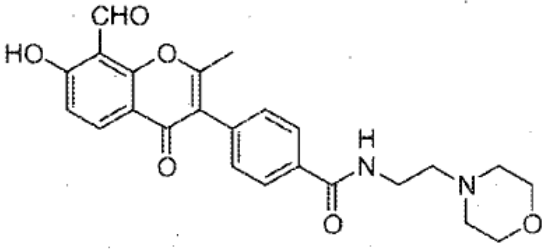
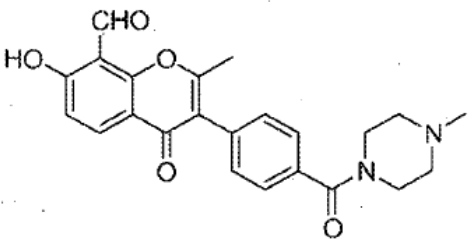
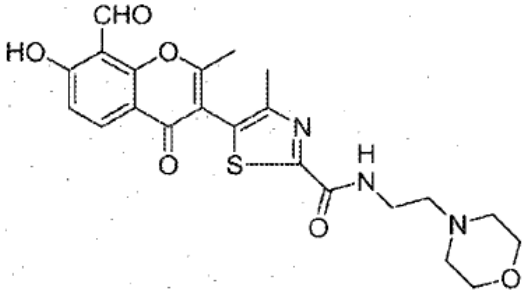
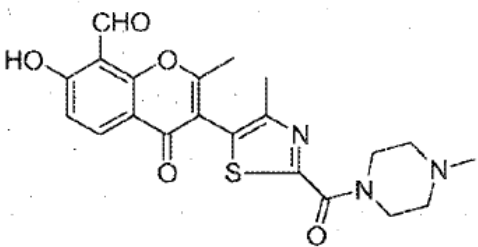
264			>10
265			>10
266			<10
267			>10
268			>10
269			>10
270			ND
271			<10

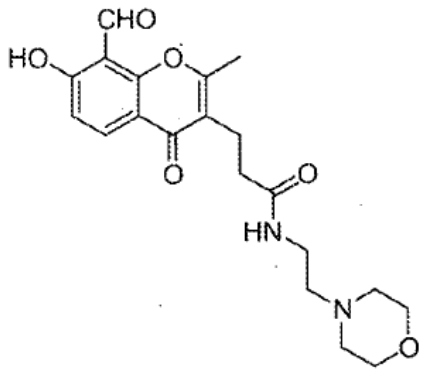
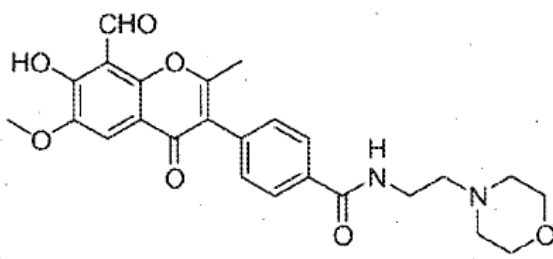
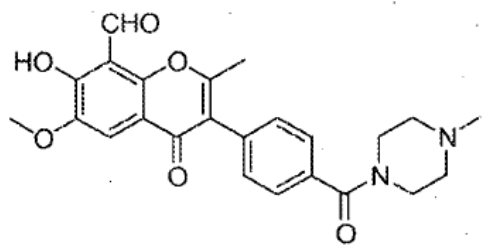
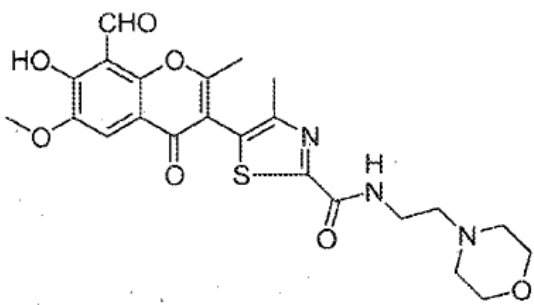
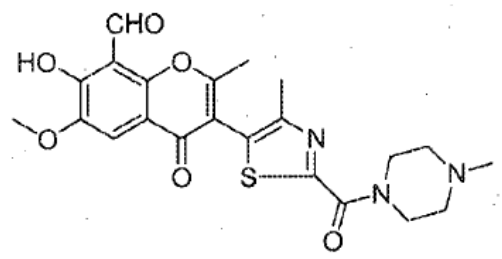
272			ND
273			>10
274			>10
275			>10
276			>10
277			>10
278			>10
279			>10
280			>10
281			>10

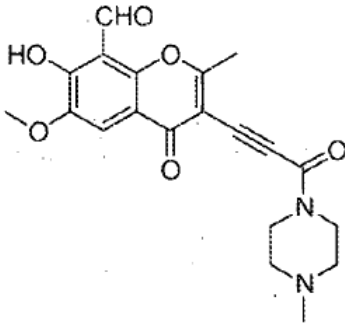
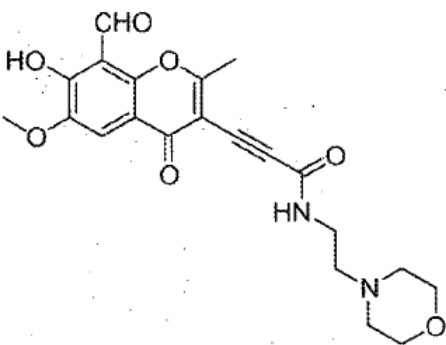
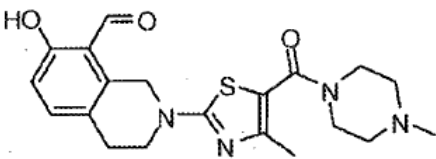
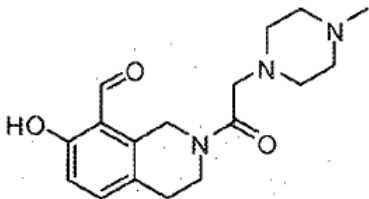
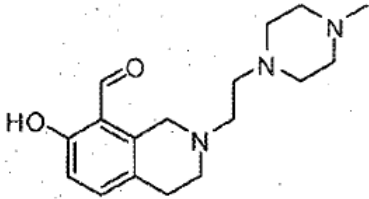
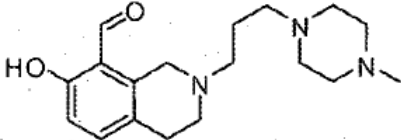
282			>10
283			>10
284			>10
285			<10
286			<10
287			ND
288			ND
289			ND

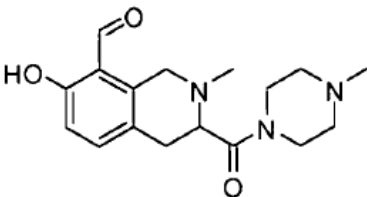
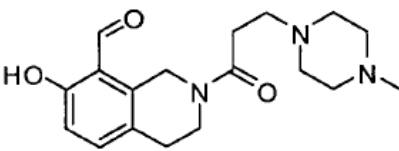
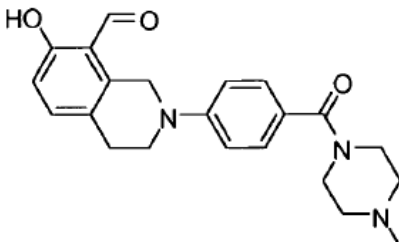
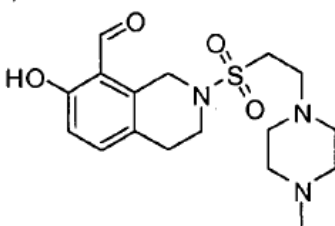
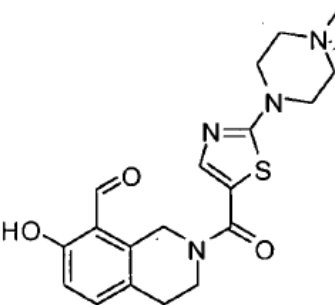
290			ND
291			ND
292			
293			
294			
295			

296			
297			
298			
299			
300			
301			

302			
303			
304			
305			
306			
307			

308			
309			
310			
311			
312			

313			
314			
315			
316			
317			
318			

319			
320			
321			
322			
323			

Los compuestos inhibidores IRE-1 α incluyen tanto las formas libres como las sales farmacéuticamente aceptables de estereoisómeros farmacéuticos de usos, isómeros E/Z, enantiómeros, racematos, diastereoisómeros, hidratos y solvatos. Algunos de los compuestos inhibidores de IRE-1 α específicos descritos en este documento son las sales protociadas de compuestos de amina. La expresión "forma libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables no solo incluyen las sales descritas para los compuestos específicos descritos en este documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de compuestos inhibidores de IRE-1 α y profármacos de las mismas.

La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres pueden diferir de alguna forma de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácidos y bases son, de otro modo, farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres.

Se pueden sintetizar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos inhibidores de IRE-1 α descritos que contienen un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan mediante cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre

con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formador de sal deseado en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes. De manera similar, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos inhibidores de IRE-1 α incluyen las sales convencionales no tóxicas de los compuestos tal como se forman haciendo reaccionar un compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético.

Cuando un compuesto inhibidor de IRE-1 α es un ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, zinc. Las sales particulares son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N1-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetano, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina. La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describen más completamente por Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci "1977: 66: 1-19.

Algunos compuestos IRE-1 α o profármacos son sales potencialmente internas o zwitteriones debido a que, en condiciones fisiológicas, un resto ácido desprotonizado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría equilibrarse internamente contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o sus profármacos pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, siendo incluidos todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluidos los isómeros ópticos.

Un compuesto inhibidor de IRE-1 α , o su profármaco, puede ser de naturaleza tal que sus átomos constituyentes puedan organizarse espacialmente de dos o más maneras, a pesar de tener enlaces idénticos. Como consecuencia, este compuesto existe en forma de estereoisómeros. La isomería cis/trans es solo un tipo de estereoisomería. Si los estereoisómeros son una imagen y una imagen especular que no se pueden superponer, entonces son enantiómeros que tienen quiralidad o lateralidad ya que uno o más átomos de carbono asimétricos están presentes en la estructura que los forma. Los enantiómeros son ópticamente activos y, por lo tanto, se distinguen porque giran el plano de la luz polarizada en igual medida, pero en direcciones opuestas.

"Solvatos" son aducciones de moléculas de disolvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos, dihidratos o alcoholatos.

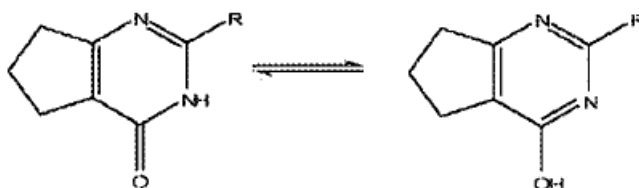
Si dos o más átomos de carbono asimétricos están presentes en un compuesto IRE-1 α , dos posibles configuraciones existen en cada uno de estos átomos de carbono. Si están presentes dos átomos de carbono asimétricos, existen cuatro posibles estereoisómeros, por ejemplo. Además, estos cuatro estereoisómeros posibles se pueden dividir en seis posibles pares de estereoisómeros que difieren entre sí. Para que un par de moléculas con más de un carbono asimétrico sean enantiómeros, deben tener configuraciones diferentes en cada carbono asimétrico. Aquellos pares que no se comportan como enantiómeros tienen una relación estereoquímica diferente, que se conoce como una relación diastereomérica. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se conocen como diastereoisómeros o, con mayor frecuencia, diastereómeros.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α incluyen así estereoisómeros, y si estos son enantiómeros, los enantiómeros individuales, mezclas racémicas de estos enantiómeros y mezclas artificiales, es decir sintéticas, que comprenden proporciones de estos enantiómeros que son diferentes a las proporciones de estos enantiómeros observadas en una mezcla racémica. Si un compuesto inhibidor de IRE-1 α tiene estereoisómeros que son diastereómeros, este compuesto incluye los diastereómeros individuales, así como mezclas de cualesquiera dos o más de estos diastereómeros en cualquier proporción deseada.

Los efectos biológicos específicos y/o las propiedades físicas y químicas de un par o conjunto de enantiómeros de un compuesto inhibidor de la IRE-1 α -si está presente- pueden hacer que sea deseable usar estos enantiómeros en

ciertas proporciones, por ejemplo, para formar un producto terapéutico final. Lo siguiente está destinado a servir como ilustración: si existe un par de enantiómeros, los enantiómeros pueden usarse en proporciones tales como 90% (R) -10% (S), 80% (R) -20% (S), 70 % (R) - 30% (S), 60% (R) - 40% (S), 50% (R) -50% (S), 40% (R) -60% (S), 30% (R) -70% (S), 20% (R) -80% (S) y 10% (R) -90% (S). Después de la evaluación de las propiedades de los diversos enantiómeros de un compuesto inhibidor de IRE-1 α , si existen, la cantidad correspondiente de uno o más de estos enantiómeros que tienen ciertas propiedades deseadas que forman el producto terapéutico final se puede determinar de una manera simple.

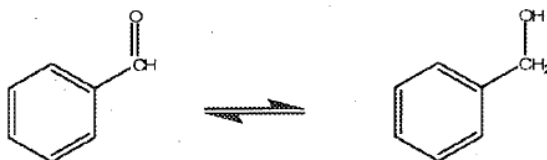
Para los compuestos inhibidores de IRE-1 α descritos en la presente memoria que pueden existir como tautómeros, ambas formas tautoméricas están abarcadas por una fórmula estructural representada, incluso aunque se represente solo una estructura tautomérica. Por ejemplo, un compuesto tal como el dibujado a continuación como el tautómero ceto incluye el tautómero enol, y viceversa, así como mezclas de los mismos.



Profármacos

Un "profármaco", como se usa en el presente documento, es un compuesto que puede metabolizarse para activar un compuesto inhibidor de IRE-1 α después de la administración. Por ejemplo, los compuestos inhibidores de IRE-1 α descritos en la presente memoria se pueden modificar, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente in vivo para liberar los compuestos inhibidores de IRE-1 α .

Los derivados de los alcoholes aromáticos correspondientes pueden servir como profármacos para aldehídos aromáticos porque los alcoholes y aldehídos son metabólicamente interconvertibles, de acuerdo con el siguiente esquema general:



Scheline, 1972, *Xenobiotica*, 2, 227-36.

Ejemplos de profármacos de aldehídos, cetonas, alcoholes y otros grupos funcionales se describen en Wermuth et al., 1996, *Designing Prodrugs and Bioprecursors I: Carrier Prodrugs*. En *The Practice of Medicinal Chemistry*, págs. 672-696; y en Wermuth, 1996, "Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties", en Wermuth, ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, pp. 756-776. Otros derivados de aldehído generales y derivados de alcohol que pueden realizar funciones de profármaco así como métodos para su preparación se describen en Cheronis et al., 1965, *Semimicro Qualitative Organic Analysis*, Nueva York: Interscience, pp. 465-518.

Métodos de preparación de compuestos inhibidores de IRE-1 α y profármacos

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α y los materiales de partida para su síntesis se pueden preparar mediante la modificación apropiada de métodos conocidos en la técnica como se describe en la bibliografía, por ejemplo, en trabajos estándar tales como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Los métodos también se pueden encontrar mediante la búsqueda en la base de datos The MDL® CrossFire Beilstein, en la que el dominio de la reacción detalla la preparación de las sustancias. Ver también los ejemplos específicos, a continuación.

Preparaciones farmacéuticas

Cualquiera de los compuestos inhibidores de IRE-1 α y profármacos descritos en este documento se puede formular como productos farmacéuticos usando métodos bien conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas comprenden típicamente al menos un compuesto inhibidor de IRE-1 α o profármaco del mismo mezclado con un vehículo, diluido con un diluyente, y/o cubierto o encapsulado por un vehículo ingerible en forma de una cápsula, bolsita, sello, papel u otro recipiente, o en un recipiente desechable como una ampolla.

Un vehículo o diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de diluyentes o vehículos que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol,

manitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda blanca, caolín, celulosa microcristalina, silicato de calcio, sílice de polivinilpirrolidona, alcohol cetosteárico, almidón, goma arábiga, fosfato cálcico, manteca de cacao, aceite de teobroma, aceite de cacahuete, alginatos, tragacanto, gelatina, metil celulosa, monorolaurato de polioxietileno sorbitan, lactato de etilo, propilhidroxibenzoato, trioleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán y alcohol oleico.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar mediante métodos bien conocidos en la técnica, que incluyen procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o iofilización.

10 Para la inyección, los compuestos inhibidores de IRE-1 α pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Si se desea, cualquiera de los compuestos inhibidores de IRE-1 α o profármacos de los mismos descritos en este documento puede proporcionarse en un vehículo farmacéuticamente aceptable libre de pirógenos.

15 Para la administración oral, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o un profármaco del mismo puede ser combinado con vehículos o vehículos farmacéuticamente aceptables que permiten que el compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco se formule como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares. Se pueden usar cargas tales como gelatina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica) y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden agregarse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como el alginato de sodio.

20 Los núcleos de grageas pueden proporcionarse con revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para su identificación.

25 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco se puede disolver o suspender en un líquido adecuado, tal como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral preferiblemente están en dosis adecuadas para tal administración.

30 Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de maneras convencionales.

35 Para la administración por inhalación, las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de aerosoles desde un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Si se desea, se puede usar una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o profármaco de la misma y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

40 Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o profármacos de los mismos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o profármaco del mismo. Adicionalmente, se puede preparar una suspensión de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o profármaco de la misma como una suspensión de inyección oleosa apropiada. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su producción para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o sus profármacos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco también se puede formular como una preparación de reserva. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como un sal poco soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco se puede administrar mediante un medio de liberación controlada y/o dispositivo de administración, que incluye bombas osmóticas ALZET® (Alza Corporation). Los dispositivos de administración adecuados se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.944.064; y 4.008.719.

Métodos

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o sus profármacos se pueden usar para inhibir la actividad de IRE-1 α (por ejemplo, la escisión del ARN o ARNm, corte y empalme del ARN o ARNm). La actividad de IRE-1 α (por ejemplo, la escisión del ARN o ARNm, corte y empalme del ARN o ARNm) se puede inhibir in vitro. La actividad de IRE-1 α (por ejemplo, la escisión del ARN o ARNm, corte y empalme del ARN o ARNm) se puede inhibir in vivo.

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o sus profármacos se pueden usar para preparar formulaciones o medicamentos para inhibir el crecimiento de células tumorales y para tratar los trastornos descritos a continuación. Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o sus profármacos se pueden administrar a un paciente, preferiblemente un paciente humano, en preparaciones farmacéuticas como se describe anteriormente, preferiblemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable libre de pirógenos, a dosis efectivas para tratar o mejorar un síntoma, de un trastorno asociado a la respuesta de proteína desplegada. Los compuestos inhibidores de IRE-1 α y sus productos se pueden usar para tratar poblaciones de pacientes que no coinciden completamente con las que comúnmente reciben tratamiento para trastornos asociados con la respuesta de proteína desplegada (por ejemplo, terapias contra el cáncer o terapias para trastornos autoinmunes). Por ejemplo, los compuestos inhibidores de IRE-1 α y sus profármacos se pueden administrar a pacientes en las etapas más tempranas de estas afecciones, incluso a aquellos a quienes comúnmente no se les ofrecen terapias tradicionales.

Trastornos asociados con UPR ("Unfolded Protein Response" por sus siglas en inglés: Respuesta a Proteínas Desplegadas)

Existe un buen equilibrio entre la vida y la muerte de una célula, dependiendo de cómo la célula controle el estrés del plegamiento de la proteína (proteostasis). Los desequilibrios en la proteostasis conducen a muchos trastornos metabólicos, oncológicos, neurodegenerativos, inflamatorios, cardiovasculares y enfermedades infecciosas (Balch et al., Science 319, 916, 2008). La UPR se relaciona específicamente con la proteostasis del retículo endoplásmico donde todas las proteínas secretadas y de membrana se traducen, pliegan y procesan para su administración en su sitio de acción individual. Por lo tanto, la activación de la UPR mejora el plegamiento de proteínas en el RE permitiendo que la célula sobreviva. Si el estrés de plegamiento de las proteínas no se controla en el RE, las células iniciarán la apoptosis.

El estrés del plegamiento de las proteínas puede ser un sello distintivo natural del tipo de célula, por ejemplo, las células β de islote que secretan insulina o células de plasma secretoras de anticuerpos. En ambos casos, la célula ha ajustado la maquinaria para lidiar con el estrés mediante la activación de la UPR. Dependiendo del tipo de enfermedad, puede ser terapéuticamente beneficioso inducir o inhibir la UPR. Por ejemplo, en la diabetes tipo II o la enfermedad de Alzheimer, puede ser terapéuticamente beneficioso activar la UPR de tal manera que las células β de islote sobrevivan al estrés respecto a la producción excesiva de insulina o las neuronas sobrevivan a los efectos apoptóticos debido a los agregados desnaturalizados de la proteína β -amiloide. Enfermedades, tales como el cáncer, la inflamación y la infección viral, pueden ser moduladas terapéuticamente mediante la inhibición de la UPR. En este tipo de condiciones, la supervivencia celular debido a la afectación de la UPR puede verse afectada. El plegamiento de proteínas en el RE es afectado negativamente por tales condiciones en el microambiente tumoral como hipoxia, inanición de glucosa, privación de aminoácidos, acidosis y proteínas mutadas y oncogénicas mal plegadas. Además, la quimioterapia, bioterapia y radioterapia pueden conducir al estrés de plegamiento de las proteínas. Es posible inducir la apoptosis en estas condiciones inhibiendo los efectos antiapoptóticos de la UPR. El

mieloma derivado de las células plasmáticas que secretan anticuerpos neoplásicos proporciona un ejemplo de una afección en la que se puede aplicar este enfoque.

Por último, los virus con envoltura deben usar y corromper este sistema para garantizar la producción de la progenie de las células infectadas. Los virus, a menudo, producen grandes cantidades de glicoproteínas de la membrana viral que se pliegan y se modifican en el RE. Por lo tanto, la activación de la UPR por el virus para este fin como un mecanismo de supervivencia es completamente concebible. Por lo tanto, es lógico que la inhibición de la UPR durante la infección viral pueda afectar al resultado de la enfermedad de una manera beneficiosa.

Solo las células secretoras especializadas y las células enfermas activan la UPR para su propio beneficio. La mayoría de las células no están bajo dicho estrés de plegamiento de proteínas y, por lo tanto, no estarían afectadas por un inhibidor de la UPR. De este modo, la expresión "trastornos asociados con la UPR", como se usa en la presente memoria, significa las condiciones para las que la patogénesis puede verse afectada de forma ventajosa por la inhibición de la UPR. En diversas realizaciones, dicha inhibición de la UPR se logra mediante la inhibición de IRE-1 α .

Los compuestos inhibidores de IRE-1 α o profármacos de los mismos son útiles para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad autoinmune de células B, ciertos cánceres e infecciones de virus con envoltura que usan el retículo endoplasmático como fábrica viral para expresar proteínas virales de superficie y espículas para la gemación y la infección. Los inhibidores de IRE-1 α y sus profármacos se pueden usar como agentes únicos o en terapias de combinación, como se describe a continuación.

Las enfermedades autoinmunes de células B que pueden tratarse incluyen, entre otras, la enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, anemia aplásica, anemias hemolíticas autoinmunes, hepatitis autoinmune, hipofisitis autoinmune, trastornos autoinmunes linfoproliferativos, miocarditis autoinmune, síndrome de Churg-Strauss, epidermólisis ampollosa adquirida, celitis arterial gigante, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía IgA, miastenia gravis, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu y granulomatosis de Wegener.

Los cánceres que pueden tratarse incluyen tumores sólidos, como tumores de mama, hueso, próstata, pulmón, glándula suprarrenal (p. ej., tumores adrenocorticales), conducto biliar, vejiga, bronquios, tejido nervioso (incluidos tumores neuronales y gliales), vesícula biliar, estómago, glándula salival, esófago, intestino delgado, cuello uterino, colon, recto, hígado, ovario, páncreas, adenomas hipofisarios y adenomas secretores. Los métodos son particularmente útiles para tratar tumores sólidos resistentes a fármacos o a la radiación.

También pueden tratarse cánceres de la sangre (p. ej., linfomas y leucemias), incluidos, entre otros, el mieloma múltiple, el linfoma de Hodgkin y los linfomas no inflamatorios (p. ej., linfomas cutáneos de células T como el síndrome de Sezary y Mycosis fungoides, linfoma de células grandes difusas, linfoma de linfocitos T asociado a HTLV-1, linfoma nodal de células T periféricas, linfoma extranodal de células T periféricas, linfoma del sistema nervioso central y linfoma relacionado con el SIDA). Las leucemias incluyen los tipos agudos y crónicos de la leucemia linfocítica y mielógena (p. ej., leucemia linfocítica aguda o linfoblástica, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia de células T en adultos y leucemia de células pilosas). También se puede tratar la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el precursor del mieloma.

Las infecciones virales que pueden tratarse incluyen infecciones de virus con envoltura que utilizan la ruta de la respuesta a proteínas desplegadas cuando se replican y forman una progenie infecciosa (por ejemplo, el sarampión, el virus de la viruela, Ébola, etc.). Las infecciones también incluyen las de los virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus Flavi (por ejemplo, virus de la encefalitis japonesa y virus del Nilo occidental) y el virus de la hepatitis C (HCV).

Terapias de combinación

Los diversos tipos de estrés fisiológico inducen respuestas de proteínas desplegadas que incluyen, entre otros, hipoxia, inanición de nutrientes, acidosis y daño genético, dando como resultado proteínas plegadas incorrectamente o sobreexpresadas (estrés oncogénico). Una o varias de estas afecciones se manifiestan en células cancerosas que, en parte, pueden estar mediadas por el microambiente del tumor. Es probable que el carácter citoprotector de la respuesta de la proteína desplegada (UPR) desempeñe un papel antiapoptótico en la supervivencia del tumor. Además, los medicamentos biológicos y quimioterapéuticos y los tratamientos térmicos y de radiación pueden tener un mayor impacto en el ciclo de plegamiento y degradación de las proteínas en el RE, induciendo así la UPR como un mecanismo de resistencia de protección. Los pacientes sucumben al cáncer porque el tumor es resistente frente a las terapias convencionales o retorna en una forma resistente, después de una respuesta inicial al tratamiento, de ahí que, por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos y combinaciones de tratamientos.

Los inhibidores de la angiogénesis bloquean el crecimiento del tumor al inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso que mejoraría los efectos del microambiente tumoral sobre el estrés. Un enfoque

prometedor para reducir aún más la carga tumoral sería administrar agentes antiangiogénicos en combinación con inhibidores de IRE-1α/XBP-1 para obtener un efecto similar al demostrado por la eliminación del ARNi de GRP78, el acompañante principal del RE y objetivo de XBP-1s (Dong et al., Cancer Res. 2007 Jul 15; 67 (2): 6700-7). Además, IRE-1α en sí regula la angiogénesis al influir en la expresión de VEGF.

- 5 Un compuesto inhibidor de IRE-1α o profármaco del mismo se puede administrar en combinación con un agente terapéutico que induzca o aumente la expresión de IRE-1α (p. ej., inhibidores de Hsp90 y/o HDAC, que inducen la activación de IRE-1α y el corte y empalmen de XBP-1) o un agente terapéutico que sea menos efectivo cuando se exprese IRE-1α (por ejemplo, 17-AAG (TANESPIMYCIN® y ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA)).

- 10 Un compuesto inhibidor de IRE-1α o su profármaco se puede administrar en combinación con una o más terapias contra el cáncer. Estas terapias incluyen tratamientos tales como la radioterapia o el tratamiento térmico (choque térmico) así como la administración de agentes terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos y agentes bioterapéuticos, como se describe a continuación. Tales terapias pueden administrarse por separado o junto con el compuesto inhibidor de IRE-1α o profármaco, por ejemplo, pueden administrarse uno o más tratamientos independientemente al mismo tiempo que el compuesto inhibidor de IRE-1α o profármaco o pueden administrarse antes o después del compuesto inhibidor de IRE-1α.

Los agentes terapéuticos contra el cáncer que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, agentes de las siguientes categorías (que pueden superponerse):

- 20 a. inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib, ácido (((1R)-3-metil-1-(((2S)-1-oxo-3-fenil-2-[[pirazinilcarbonil]amino]propil]amino]butil]borónico; MG-341; VELCADE®), MG-132 (N-[(fenilmetoxi)carbonil]-L-leucil-N-[(1S)-1-formil-3-metilbutil]-L-leucinamida);

b. terapias citotóxicas contra el cáncer, tales como:

- i. análogos de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina); y análogos de purina,
- 25 ii. agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfán, nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina, trazenes - dacarbazina (DTIC);
- 30 iii. disruptores de microtúbulos tales como taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, y epidipodofilotoxinas (por ejemplo, tenipósido); productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina);
- 35 iv. agentes que dañan el ADN, como actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxán, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelamina oxaliplatino, ifosfamida, melfalán, merclorretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, paclitaxel, plicamicina, procarbazona, tenipósido, trietilfosforamida y etopósido (VP 16); y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida;

c. antibióticos, tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina;

- 40 d. antagonistas de folato e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina [cladribina]); análogos del ácido fólico (p. ej., metotrexato)

e. hormonas, análogos de hormonas (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida);

f. inhibidores de aromatasa (por ejemplo, letrozol, anastrozol);

g. agentes fibrinolíticos (tales como el activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, inhibidores de la COX-2, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab;

- 45 h. agentes antimigratorios;

i. agentes antisecretorios (por ejemplo, breveldin); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil);

- 50 j. compuestos anti-angiogénicos (por ejemplo, TNP-470, genisteína, Sutent, Vatalinib) e inhibidores del factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF); e inhibidores de multi-quinazinas (por ejemplo, lestaurtinib);

k. anticuerpos (por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN®), AVASTIN®, ERBITUX®);

l. inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (por ejemplo, tretinoína);

m. inhibidores de mTOR (diana de mamíferos de la rapamicina) (por ejemplo, everolimus, sirolimus);

5 n. inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, eniposido, epirubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán);

o. corticosteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prenisolona);

p. inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17-AAG)

10 q. inductores de la disfunción mitocondrial (por ejemplo, 2-desoxiglucosa, ácido dicloroacético);

r. activadores de caspasa; y

s. disruptores de la cromatina.

El agente terapéutico contra el cáncer se puede seleccionar del grupo que consiste en alemtuzumab, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, beg, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, CeaVac, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colquicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, edrecolomab, epirubicina, epratuzumab, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, gemtuzumab, genisteína, goserelina, huJ591, hidroxiurea, ibritumomab, idarrubicina, ifosfamida, IGN-101, imatinib, interferón, irinotecán, ironotecán, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lintuzumab, lomustina, MDX- 210, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitumomab, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, pertuzumab, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Inhibición de la desintegración dependiente de IRE-1 α de la ruta de ARNm asociada a la membrana (RIDD) usando inhibidores de IRE-1 α

La enzima 1 dependiente de inositol (IRE-1 α) es el nodo de señalización más altamente conservado de la respuesta de proteína desplegada (UPR) y representa una diana terapéutica potencial para una serie de enfermedades asociadas con el estrés del retículo endoplásmico (RE). La IRE-1 α activa el factor de transcripción XBP-1 por escisión específica del sitio de dos bucles de horquilla dentro de su ARNm, promoviendo su corte y empalme no convencional y la traducción alternativa. Además, la endorribonucleasa de IRE-1 α es necesaria para la escisión y degradación de ciertos ARNm que codifican principalmente proteínas secretadas y transmembrana dirigidas al RE, denominadas decalato de la degradación del ARNm dependiente de IRE-1 α (RIDD). Sin embargo, no se sabía si se trataba de una actividad directa o una activación posterior de una segunda endorribonucleasa. Usando inhibidores de endonucleasa específicos de IRE-1 α , los Ejemplos 43-46 a continuación demuestran que esta actividad es bastante directa de la de la endorribonucleasa de IRE-1 α y que los inhibidores bloquean de forma selectiva la regulación negativa de dianas conocidas de la ruta RIDD, que incluye, entre otros, a CD59 y Blosl. Los inhibidores de IRE-1 α , por lo tanto, son útiles para tratar o mejorar un síntoma de un trastorno neurológico o trastornos que implican una producción excesiva de insulina o inflamación.

Se cree que las perturbaciones del plegamiento de proteínas que producen estrés en el retículo endoplasmático (RE) desempeñan un papel en la patogénesis de enfermedades tan diversas como la neurodegeneración, la diabetes y el cáncer. La respuesta de proteína desplegada (UPR) coordina la capacidad de que una célula responda al estrés del RE al alterar la traducción de proteínas, el plegamiento y la modificación postraduccional de todas las proteínas secretadas y de membrana. Las proteínas desplegadas terminalmente son retrotransportadas al citosol por la maquinaria de degradación asociada al RE (ERAD) para la proteólisis por el proteosoma. El RE también es el sitio de la biosíntesis de lípidos y la expansión de la membrana. Estas actividades están relacionadas fisiológicamente con células secretoras especializadas; sin embargo, dependiendo de los niveles de estrés, la UPR puede controlar la supervivencia celular o la muerte a través de la autofagia y la apoptosis (Ron y Walter, Nat Rev Mol Cell Biol, 8 (7), 519-29, 2007). La secreción y la composición de la membrana se equilibran por la alta demanda calórica de estas actividades contra la homeostasis energética de la célula (Ron y Walter, 2007).

La enzima 1 dependiente de inositol (IRE-1 α) es el nodo de señalización más altamente conservado de la respuesta de la proteína desplegada (Ron y Walter, 2007). Una única quinasa transmembrana residente en el RE con un nuevo dominio endorribonucleasa C-terminal, IRE-1 α se activa en parte por la disociación de BiP/GRP78 en

presencia de proteína desplegada en la luz del RE (Ron y Walter, 2007). La señal se transduce al citosol mediante la dimerización/multimerización secuencial, trans-autofosforilación y activación de su endorribonucleasa (Tirasophon et al. Genes Dev. 14 (21) 2725-36, 2000). La actividad específica de la endorribonucleasa es responsable del corte y empalme citosólico no convencional de HAC1 en levadura y la escisión del intrón de 26 nucleótidos del factor de transcripción de la proteína de unión X-box (XBP-1) en organismos metazoarios (Ron y Walter, 2007). En las células de mamífero, IRE-1 α actúa en concierto con las moléculas de señalización de UPR acompañantes quinasa residentes del RE tipo PKR (PERK) y ATF6 (Ron y Walter, 2007).

El ARNm de XBP-1, un sustrato principal de la endorribonucleasa IRE-1 α , se escinde específicamente en dos sitios conservados de bucle-tallo. Cada sitio está ubicado a 3' de un residuo de guanosina reflejado en el bucle de 7 bases (Ron y Walter, 2007). El fragmento interno resultante, un intrón de 26 nt, se elimina y los dos extremos del exón se activan por un mecanismo desconocido en células de mamífero y por tRNA ligasa en levadura (Ron y Walter, 2007). El mRNA reunido desplaza el marco de lectura abierto (ORF) y amplía el dominio C-terminal de XBP-1 del aminoácido 164 con un marco de lectura alternativo de 212 aminoácidos produciendo el factor de transcripción activo "empalmado", XBP-1s, que regula una amplia gama de chaperones residentes del RE, canales translocon del RE, componentes ERAD y enzimas metabólicas lipídicas (Ron y Walter, 2007). Una actividad emergente e importante de IRE-1 α está regulada por la desintegración dependiente de Ire 1 (RIDD) de los mRNA que codifican la membrana dirigida a RE y las proteínas secretadas durante el estrés análogas a las actividades menos discriminadas pero específicas del homólogo evolucionario de IRE-1 α , RNasa L (Hollien y Weissman, Science 313 (5783) 104-07, 2006). Esta actividad en combinación con la expresión de XBP-1s tiene el potencial de alterar la composición de la superficie de las células estresadas y el proteoma extracelular. Además, parece dirigirse selectivamente a diferentes ARNm en diferentes tipos de células. Los sustratos incluyen, entre otros, insulina (Han et al., Cell 138 (3) 562-75, 2009), CD59 (Oikawa et al., Biochem Biophys Res Commun. 360(1) 122-127, 2007), Blos1 (Hollien et al., J Cell Biol 186 (3) 323-31, 2009), DGAT2 (Thorpe & Schwarze, Cell Stress Chaperones, 15 (5) 497-508, 2010) y ARNm del propio IRE-1 α (Tirasophon et al., 2000). Los inhibidores de IRE-1 α -endorribonucleasa bloquean selectivamente la degradación del ARNm por IRE-1 α incluyendo Blos1, DGAT2 y CD59 y la propia IRE-1 α .

El ejemplo 43 a continuación demuestra que los inhibidores selectivos y potentes de IRE-1 α endorribonucleasa descritos en este documento pueden bloquear el RIDD de las dianas de ARNm tanto en células de mieloma RPMI 8226 no estresadas como en estrés de RE. Las enfermedades relacionadas con el estrés RE incluyen enfermedades neurodegenerativas, diabetes, inflamación y cáncer. Esto tiene implicaciones importantes para el manejo de la enfermedad.

Por ejemplo, CD59 es una glicoproteína de superficie celular unida a GPI que, como miembro de la familia de los factores reguladores del complemento, incluye CD46 y CD55. Los factores reguladores complementarios inhiben la lisis de las células mediada por el complemento evitando la formación de complejos de ataque de membrana. La modulación por disminución de CD59 puede desempeñar un papel en muchas enfermedades con un componente inmune, como el síndrome de Barraquer-Simons, asma, lupus eritematoso, glomerulonefritis, diversas formas de artritis, enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal y daños por isquemia-reperusión, hemocitopenias autoinmunes y rechazo de órganos trasplantados (Song, Autoimmunity 39 (5) 403-10, 2006; Ruiz-Argüelles & Llorente, Autoimmun Rev. 6(3): 155-61, 2007; Arumugam et al., Shock 21 (5) 401-06, 2004; Asgari et al., Curr Opin Organ Transplant 15 (4): 486 - 91, 2010).

Blos1 es un componente de la biogénesis localizada en endosomas del complejo 1 de orgánulos relacionados con lisosomas (BLOC-1). La alteración de los componentes de este complejo está asociada con la esquizofrenia. Es concebible que la modulación a la baja de Blos1 (BLOC1S1) debido a la activación de IRE-1 α por el estrés RE pueda afectar a la transmisión sináptica normal (Ryder & Faundez, Sci Signal. 2(93): 66, 2009).

Los inhibidores de IRE-1 α descritos en la presente memoria (o profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de inhibidores de IRE-1 α) se pueden usar para bloquear la degradación del ARNm de Blos 1, ARNm de DGAT2, ARNm de CD59 y ARNm de IRE-1 α . Una célula que comprende un ARNm seleccionado del grupo que consiste en ARNm de Blos1, ARNm de DGAT2, ARNm de CD59 y ARNm de IRE-1 α se pone en contacto con un inhibidor de IRE-1 α o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de IRE-1 α . La célula puede estar in vitro o in vivo.

Se puede administrar un inhibidor de IRE-1 α o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de IRE-1 α para tratar el síndrome de Barraquer-Simons, asma, lupus eritematoso, glomerulonefritis, diversas formas de artritis, enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y daños por isquemia-reperusión, hemocitopenias autoinmunes y rechazo de órganos trasplantados.

Se administra un inhibidor de IRE-1 α o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de IRE-1 α para tratar la esquizofrenia.

Rutas de administración

Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar local o sistémicamente. Las vías de administración adecuadas incluyen las vías oral, pulmonar, rectal, transmucosa, intestinal, parenteral (incluyendo las vías

intramuscular, subcutánea, intramedular), intranodal, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, transdérmica, tópica y vaginal. Como se describe con más detalle anteriormente, las formas de dosificación incluyen, entre otras, comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, supositorios, soluciones, cápsulas, cremas, parches, minibombas y similares. También se pueden usar sistemas de administración dirigidos (por ejemplo, un liposoma recubierto con anticuerpo específico de diana).

Administración

Una composición farmacéutica comprende al menos un ingrediente activo (un compuesto inhibidor de IRE-1 α o su profármaco) en una dosis terapéuticamente eficaz. Una "dosis terapéuticamente efectiva" es la cantidad de un compuesto inhibidor de IRE-1 α o profármaco del mismo que, cuando se administra a un paciente durante un período de tratamiento, da como resultado una mejora mensurable en el tiempo de supervivencia y/o la calidad de vida. Tales mejoras incluyen, por ejemplo, un retraso o interrupción en la progresión de un cáncer, regresión parcial o completa, gravedad reducida de uno o más síntomas existentes, retraso o prevención del desarrollo de uno o más síntomas, y uno o más valores de laboratorios mejorados (que incluyen, entre otros, un marcador biológico, por ejemplo, dianas de corte y empalme de XBP-1 y de secuencia descendente tales como EDEM, VEGF-A, ERdj4). Se pueden usar diversos métodos y ensayos para evaluar si se produce una mejora y en qué medida.

La determinación de dosis terapéuticamente efectivas está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Inicialmente se puede estimar una dosis terapéuticamente efectiva a partir de ensayos enzimáticos in vitro, ensayos de cultivo celular y/o modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis en un modelo animal para lograr un intervalo de concentración circulante al menos tan concentrado como la CI_{50} determinada en un ensayo enzimático in vitro o en un cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima de la actividad IRE-1 α). Tal información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Consulte el documento de orientación de la FDA "Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (HFA-305), que proporciona una ecuación para usar en el cálculo de una dosis equivalente humana (HED) basada en estudios en animales in vivo.

Los modelos animales apropiados para las enfermedades relevantes son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Lupus. 1996 Oct; 5 (5b): 451-5 (síndrome antifosfolípido); Blood. 1974 Jul; 44 (1): 49-56 (anemia aplásica); Autoimmunity. 2001; 33 (5): 265-74 (hipofisitis autoinmune); Methods. 2007 Jan; 41 (1): 118-22 (miocarditis autoinmune); Clin Exp Rheumatol. 2003 Nov-Dec; 21 (6 Supl. 32):S55-63 (síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener); J Clin Invest 2005 Apr; 115(5): 870-8 (epidermolisis bullosa adquirida); Circulation. 2005, Jun 14; 111(23): 3135-40. Epub 2005, Jun 6 (arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu); Int J Immunopathol Pharmacol 2005 Oct-Dec; 18(5): 701-8 (nefropatía IgA); Vet Rec. 1984 May 12; 114 (19): 479 (pénfigo foliáceo); J. Neuroimmunol. 98, 130 - 35, 1999 (polimiositis); Am. J. Pathol. 120, 323 - 25, 1985 (dermatomiositis); Cell. Mol. Immunol. 2, 461-65, 2005 (miastenia gravis); Arthritis Rheum. 50, 3250 - 59, 2004 (lupus eritematoso); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Grave); J. Clin. Invest. 116, 961 - 973, 2006 (artritis reumatoide); Exp Mol Pathol. 77, 161-67, 2004 (tiroiditis de Hashimoto); Rheumatol. 32, 1071-75, 2005 (síndrome de Sjogren); Brain Pathol. 12, 420-29, 2002 (síndrome de Guillain-Barré); Vet. Pathol. 32, 337-45, 1995 (poliarteritis nodosa); Immunol. Invest. 3, 47-61, 2006 (pénfigo vulgar); Arch. Dermatol. Res. 297, 333-44, 2006 (esclerodermia); J. Exp. Med. 191, 899-906, 2000 (síndrome de Goodpasture); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995 (enfermedad de Grave); Clin. Invest. 91, 1507-15, 1993 (nefropatía membranosa); J. Immunol. 169, 4889-96, 2002 (hepatitis autoinmune); Surgery 128, 999-1006, 2000 (enfermedad de Addison); Eur. J. Immunol. 32, 1147-56, 2002 (anemia hemolítica autoinmune); y Haematologica 88, 679-87, 2003 (púrpura trombocitopénica autoinmune).

Pueden determinarse la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población) mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares y/o animales de experimentación. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular o estudios en animales pueden usarse para determinar las dosis humanas iniciales. Como es sabido en la técnica, la dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación y la vía de administración utilizada.

Las dosis habituales para la administración sistémica a un paciente humano varían de 1 μ g/kg a 100 mg/kg (p. ej., 1-10 μ g/kg, 20-80 μ g/kg, 5-50 μ g/kg, 75-150 μ g/kg, 100-500 μ g/kg, 250-750 μ g/kg, 500-1000 μ g/kg, 1-10 mg/kg, 5-50 mg/kg, 25-75 mg/kg, 50-100 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg ó 50 mg/kg). El programa de tratamiento puede requerir que se mantenga una concentración en plasma de un compuesto inhibidor de IRE-1 α durante un período de tiempo (por ejemplo, varios días o una semana) y luego dejar que decaiga cesando la administración durante un período de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 semanas). La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, del peso del sujeto, la gravedad del trastorno, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe.

Ejemplos

El método de LC/MS analítico utilizado en los Ejemplos 1-20 empleó un Agilent 1200 con detector de longitud de onda variable extraído a 220 nm y un espectrómetro de masas cuadrupolar Agilent 6140 Single. La columna de HPLC fue Zorbax SB-C18, 3,5 μ m, 2,1 mm x 30 mm, mantenida a 40°C. El gradiente de HPLC fue 0,4 ml/min,

95:5:0,1 de agua:acetonitrilo:ácido fórmico durante 0,1 min, luego a 5:95:0,1 agua:acetonitrilo:ácido fórmico en 3,9 min, manteniendo durante 0,5 min.

Ejemplo comparativo 1

Hidrobromuro de 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carbaldehído



A una suspensión agitada de hidrocloreto de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbaldehído (91 mg, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se añadió tribromuro de boro (0,42 g, 1,68 mmol) en argón a -78°C . La reacción se agitó durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de la adición de isopropanol y dietil éter, el producto precipitado se recogió y se lavó con éter. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (79 mg, 0,31 mmol, 77,5%) como un polvo rosa. LCMS/BB_LCMS01 (+): $M + 1 = 178$, Rt: 1,331 min.

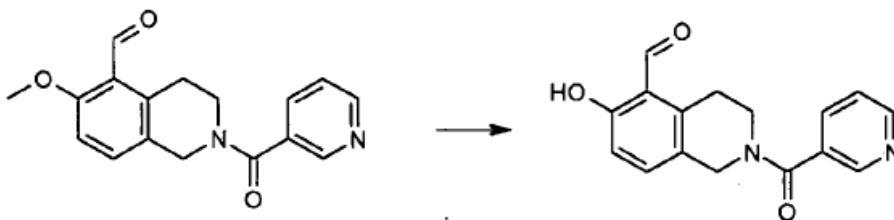
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,65 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,07 (s ancho, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
1-1	5-3		BB_LCMS01(+)	178	1.331	99	98
1-2	5-1		BB_LCMS01(+)	178	0.389	100	95
1-3	5-2		BB_LCMS02(+)	178	1.228	96	96

Ejemplo comparativo 2

6-Hidroxi-2-(piridin-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

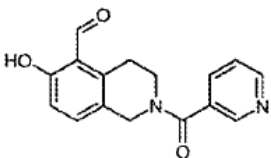
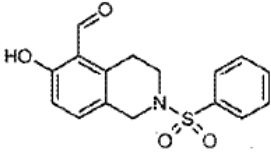
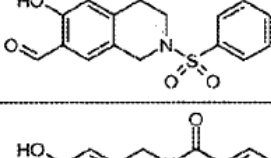
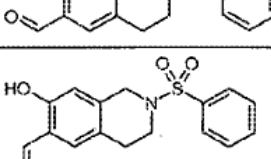
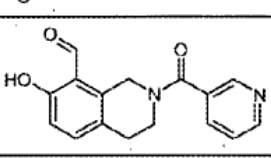
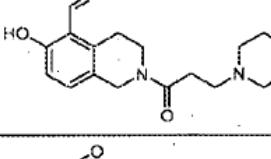
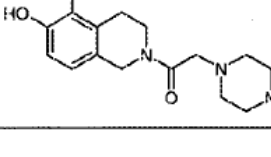


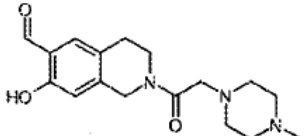
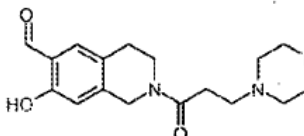
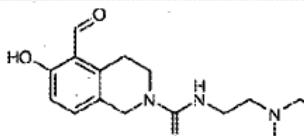
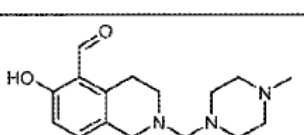
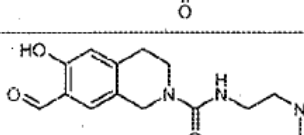
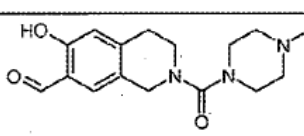
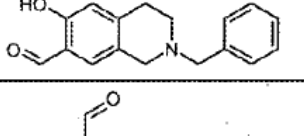
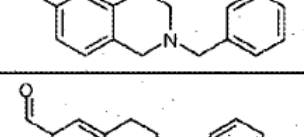
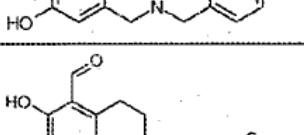
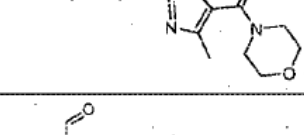
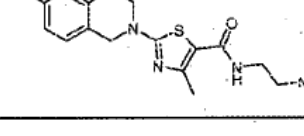
A una solución de 6-metoxi-2-(piridin-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (62 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada en argón a -78°C se añadió tribromuro de boro (0,12 ml, 0,31 g, 1,25 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (2 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (3 ml) y éter dietílico (30 ml), después de raspar el producto comenzó a precipitar. La mezcla se dejó en reposo durante la noche, el producto se recogió, se lavó con acetato de etilo y se secó sobre P_2O_5 para dar el compuesto del título (48 mg, 0,13 mmol, 61,9%) como un polvo beige.

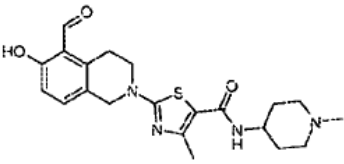
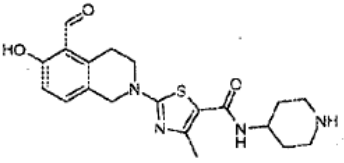
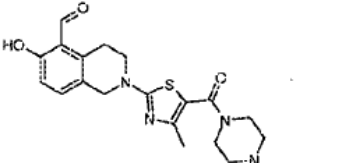
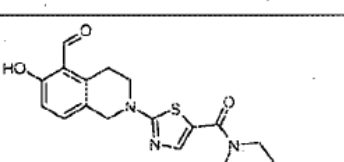
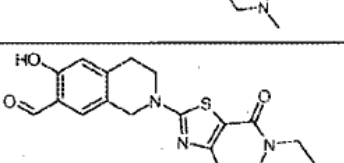
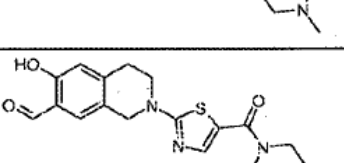
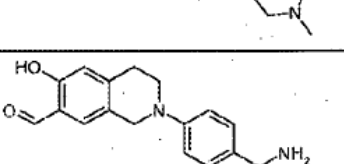
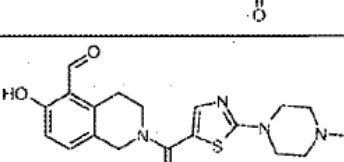
LCMS/BB_LCMS01 (+): M + 1 = 283, Rt: 2,668 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ Ppm 11,16 (s ancho, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 5,4, 1,1 Hz, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 4,63 (s ancho, 2H), 3,55 (s ancho, 2H), 3,21 (s ancho, 2H).

5 Los siguientes compuestos (incluye el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
2-1	6-1		BB_LCMS01(+)	283	2.668	94	92
2-2	6-2		BB_LCMS01(+)	318	3.624	99	98
2-3	6-3		BB_LCMS01(+)	318	3.572	89 + 9 = 98	98
2-4	6-4		BB_LCMS01(+)	283	2.613	94	95
2-5	6-5		BB_LCMS01(+)	318.1	3.595	100	98
2-6	6-6		BB_LCMS01(+)	283.1	2.643	96	96
2-7	7-1		BB_LCMS01(+)	332	1.189	99	98
2-8	7-2		BB_LCMS01(+)	318	1.967	95	95

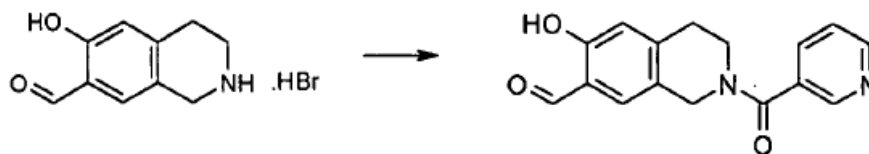
2-9	7-3		BB_LCMS01(+)	318.1	1.917	97	98
2-10	7-4		BB_LCMS01(+)	332.2	1.176	96	98
2-11	8-1		BB_LCMS01(+)	334	2.185	96	93
2-12	8-2		BB_LCMS01(+)	304	2.202	94	93
2-13	8-3		BB_LCMS01(+)	334	2.188	99	98
2-14	8-4		BB_LCMS01(+)	304	2.117	96	92
2-15	9-1		BB_LCMS01(+)	268	2.326	100	98
2-16	9-2		BB_LCMS01(+)	268	2.333	93	90
2-17	9-3		BB_LCMS01(+)	268.1	2.317	96	98
2-18	10-1		BB_LCMS01(+)	388	3.033	94	98
2-19	10-2		BB_LCMS01(+)	431	2.527	95	98

2-20	10-3		BB_LCMS01(+)	415	2.536	92	92
2-21*	10-4		BB_LCMS01(+)	401	2.514	91	95
2-22	10-5		BB_LCMS01(+)	401	2.465	92	95
2-23	10-6		BB_LCMS01(+)	387	2.516	94	95
2-24	10-7		BB_LCMS01(+)	401	2.440	94	95
2-25	10-8		BB_LCMS01(+)	387	2.476	91	92
2-26	11-1		BB_LCMS01(+)	297	3.075	99	95
2-27	12-1		BB_LCMS01(+)	387	2.441	91	90

*Durante la O-desmetilación, también se eliminó el grupo protector N-Boc del precursor.

Ejemplo comparativo 3

5 6-Hidroxi-2-(piridin-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbaldehído



A una suspensión agitada de hidrobromuro de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-carbaldehído (129 mg, 0,5 mmol) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (107 mg, 0,6 mmol) en 1,2 -dicloroetano (6 ml), se añadió etildiisopropilamina (259 μ L, 194 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la dilución con 1,2-dicloroetano (30 ml), la mezcla se lavó con agua (3 x 5 ml). Después de secar sobre MgSO_4 y de la concentración, se obtuvo el compuesto del título (99 mg, 0,35 mmol, 70%).

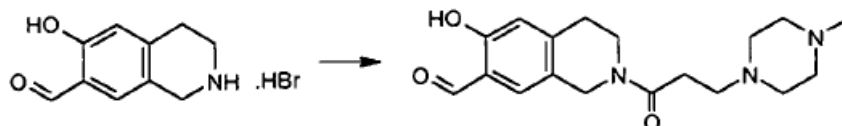
LCMS/BB_LCMS01 (-): $M + 1 = 281$, Rt: 2,592 min.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ sal, 2 juegos de señales A y B en una relación de 55:45 ppm 10,58 (s ancho, 1H, A + B), 10,20 (s ancho, 0,55H, A), 10,12 (s ancho, 0,45H, B), 8,67 (s ancho, 2H, A + B), 7,88 (s ancho, 1H, A + B), 7,57 (s ancho, 0,55 H, A), 7,49 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H, A + B), 7,36 (s ancho, 0,45H, B), 6,81 (s, 1 H, A + B), 4,73 (s ancho, 1,1H, A), 4,54 (s ancho, 0,9 H, B), 3,82 (s ancho, 0,9 H, B), 3,53 (s ancho, 1,1H, A), 2,89 (s ancho, 2H, A + B).

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMSI	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
3-1	I-2		BB_LCMS01(-)	281	2.592	100	98

Ejemplo comparativo 4

6-Hidroxi-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-carbaldehído

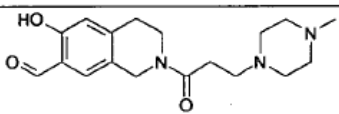
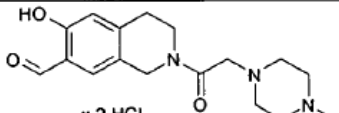


A una mezcla agitada de hidrobromuro de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-carbaldehído (82 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (322 μ L, 234 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml), ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propiónico (80 mg, 0,46 mmol), hidrocloreto de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (98 mg, 0,51 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol) en el orden anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después de la evaporación, el residuo se recogió en cloroformo (10 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El producto bruto obtenido (94 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 94/6. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 0,10 mmol, 21%).

LCMS/BB_LCMS02 (+): $M + 1 = 332$, Rt: 1,86 min.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,47 (s ancho, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,59 (s, 2 H), 3,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,87 (s ancho, 10 H), 2,71 (s, 3 H).

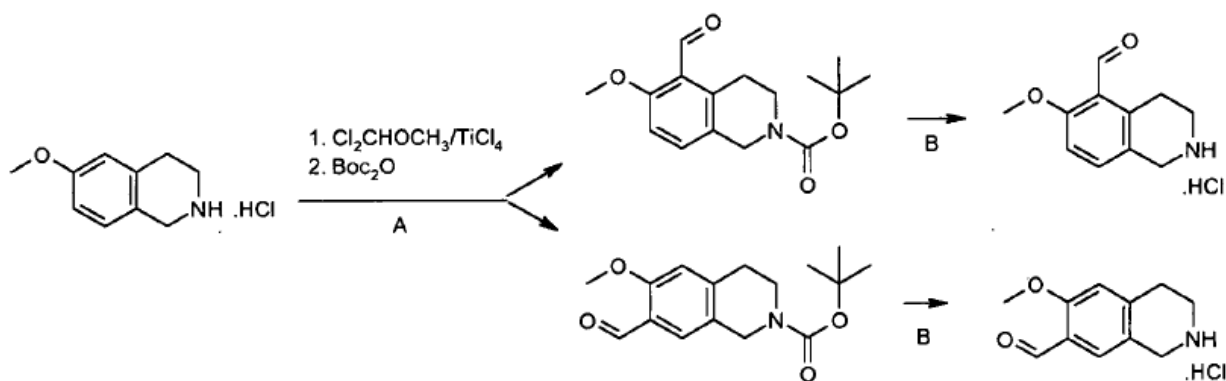
Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
4-1	1-2		BB_LCMS02(+)	332	1.860	97	98
4-2*	1-2		BB_LCMS01(+)	318	1.912	100	98

*aislado a partir de EtOAc con HCl/EtOAc

Ejemplo comparativo 5

6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5- y 7-carbaldehídos



5

Paso A

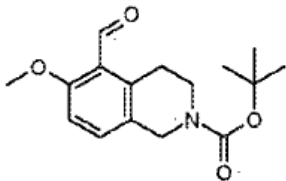
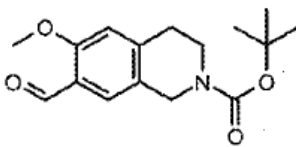
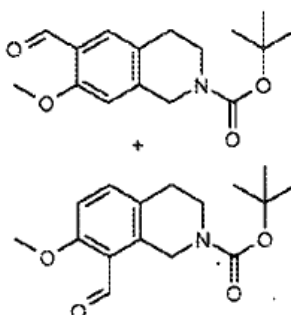
Éster terc-butílico del ácido 5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico y éster terc-butílico del ácido 7-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (HI-227d y HI-227i)

5 A diclorometano (80 ml) a 0°C, se añadieron gota a gota tetracloruro de titanio (8,8 ml, 15,2 g, 80 mmol) y luego diclorometil metil éter (7,2 ml, 9,2 g, 80 mmol) seguido de la adición de hidrocloreto de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (4,0 g, 20 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. La reacción se inactivó por adición lenta de HCl 2 N (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 1 N (2 x 10 ml) y las capas acuosas ácidas combinadas se lavaron con diclorometano (1 x 20 ml). Se añadió diclorometano (100 ml) a las capas acuosas y el pH de la mezcla de dos fases se ajustó a 10 con NaOH 10 N (70 ml) enfriando con hielo. Después de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (4,8 g, 22 mmol) la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (120 ml) y agua (200 ml), la capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite residual se cromatógrafió sobre sílice (200 g), eluyendo primero con una mezcla 8:1 de n-hexano y acetato de etilo, seguido de una mezcla 4:1 y finalmente con una mezcla 2:1 de los mismos disolventes. Combinando las fracciones apropiadas, concentración y tritución de los residuos con n-hexano, se forma el primer éster terc-butílico del ácido 5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,72 g, 5,9 mmol, 29,5%) y luego éster terc-butílico del ácido 7-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato (2,88 g, 9,9 mmol, 49,5%) en forma de sólidos incoloros.

5a-1:LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 236, Rt: 3,955 min,

5a-2:LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 236, Rt: 3,811 min,

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)
-		BB_LCMS01(+)	236	3.955	100	n/a
-		BB_LCMS01(+)	236	3.811	99.5	n/a
-		BB_LCMS01(+)	236	3.855 y 3.926	68.2 y 28.8	n/a

*Mezcla inseparable

Paso B

5 Hidrocloruro de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-carbaldehído

Al éster terc-butílico del ácido 5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,41 g, 4,84 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadió una solución 3,3 M de HCl anhidro en acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo y se secó al aire. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (1,03 g, 4,52 mmol, 93,4%) como un polvo blanco.

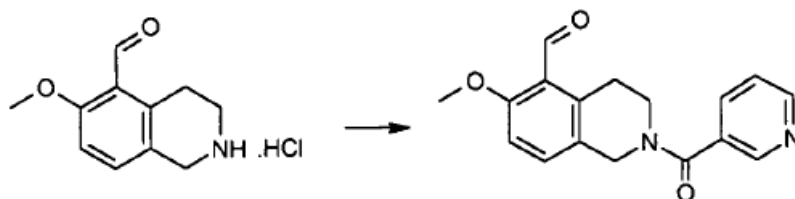
10 LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 192, Rt:0,654 min,

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
5-1	5a-1		BB_LCMS01(+)	192	0.654	100	n/a
5-2	5a-2		BB_LCMS01(+)	192	0.562	96.4	n/a
5-3	5a-3		BB_LCMS01(+)	192	0.542	98.9	n/a
5-4	5a-3		BB_LCMS01(+)	192	0.745	87.7	n/a

Ejemplo comparativo 6

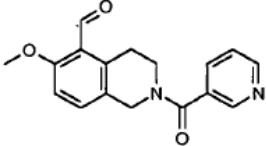
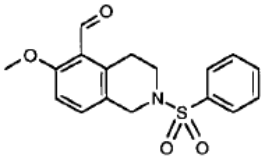
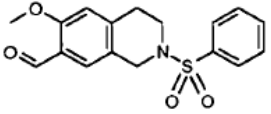
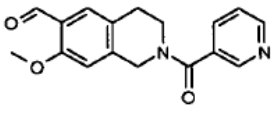
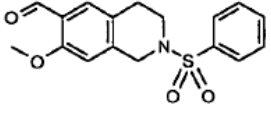
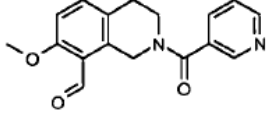
6-Metoxi-2-(piridin-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído



- 5 A una suspensión agitada de hidrocloreto de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (91 mg, 0,4 mmol) e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (89 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se añadió diisopropiletilamina (261 μ L, 194 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la dilución con 1,2-dicloroetano (30 ml), la mezcla se lavó secuencialmente con agua (5 ml), NaOH acuoso 1 N (5 ml) y nuevamente con agua (3 x 5 ml). Después de secar sobre MgSO_4 y concentración, se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0,38 mmol, 95%) como un sólido beige.
- 10

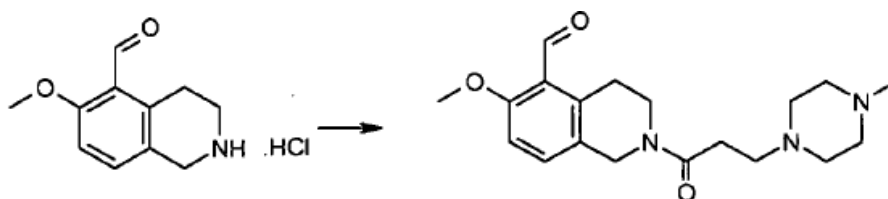
LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 297, Rt: 2,792 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
6-1	5-1		BB_LCMS01(+)	297	2.792	98.1	n/a
6-2	5-1		BB_LCMS01(+)	332	3.732	100	n/a
6-3	5-2		BB_LCMS01(+)	332	3.651	97.4	n/a
6-4	5-3		BB_LCMS01(+)	297	2.738	93	n/a
6-5	5-3		BB_LCMS01(+)	332	3.667	98.5	n/a
6-6	5-4		BB_LCMS01(+)	297	2.807	98.2	n/a

Ejemplo comparativo 7

6-Metoxi-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

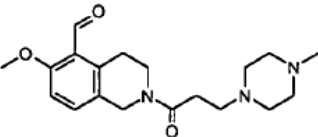
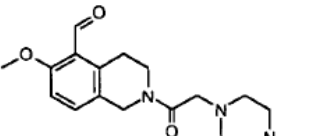
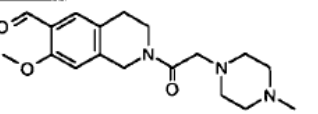
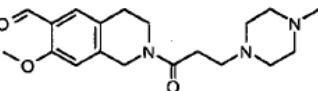


5

A una mezcla agitada de hidrocloreto de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (153 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (447 μ L, 324 mg, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se añadieron ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propiónico (172 mg, 1,0 mmol), hidrocloreto de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (192 mg, 1,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 1,0 mmol) en el orden anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la dilución con acetato de etilo (20 ml), la mezcla se lavó con NaOH acuoso 1 N (3 x 5 ml) y agua (3 x 5 ml) y luego el producto se extrajo en HCl 1 N (3 x 5 ml). La capa ácida acuosa se volvió alcalina (pH = 10) con NaOH acuoso al 10% y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las capas de cloroformo combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. De esta manera, el compuesto del título (206 mg, 0,60 mmol, 89,6%) se obtuvo como un aceite amarillo.

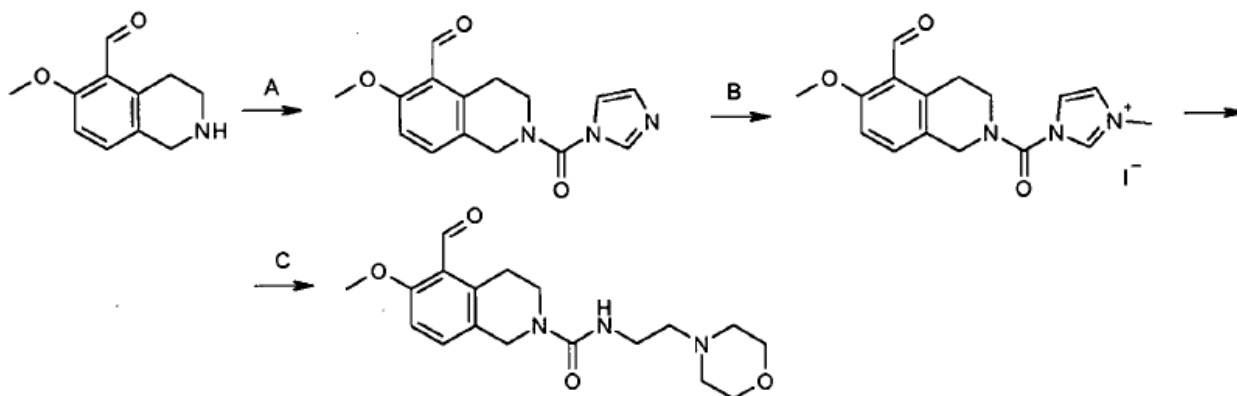
15 LCMS/BB_LCMS01 (+): $M + 1 = 346$, Rt: 2,085 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
7-1	5-1		BB_LCMS01(+)	346	2.085	96.4	n/a
7-2	5-1		BB_LCMS01(+)	332	2.293	97	n/a
7-3	5-3		BB_LCMS01(+)	332	2.165	98.6	n/a
7-4	5-3		BB_LCMS01(+)	346	1.996	96.7	n/a

Ejemplo comparativo 8

(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



5 Paso A

2-(Imidazol-1-carbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

10 A una solución de di-imidazol-1-il-metanona recién secada (276 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se añadió la solución de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído (325 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C de baño de aceite durante 14 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. De esta manera, el compuesto del título (426 mg, 1,50 mmol, 88,2%) se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo parduzco.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 286, Rt: 2,524 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
8a-1	5-1		BB_LCMS01(+)	286	2.524	93.5	n/a
8a-2	5-2		BB_LCMS01(+)	286	2.390	92.9	n/a

Etapa B

Yoduro de 3-(5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-1-io

- 5 Una mezcla de 2-(imidazol-1-carbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (426 mg, 1,50 mmol) y yoduro de metilo (475 μ L, 1,05 g, 7,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el compuesto del título (640 mg, 1,50 mmol, 100%) como una espuma pardusca.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 300, Rt: 2,251 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
8b-1	8a-1		BB_LCMS01(+)	300	2.251	92.2	n/a
8b-2	8a-2		BB_LCMS01(+)	300	2.103	82,4	n/a

10

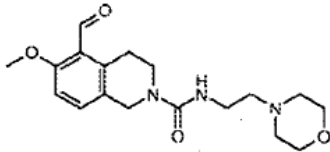
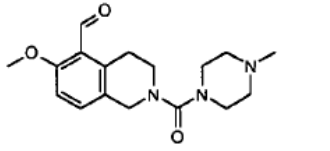
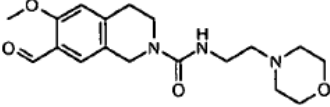
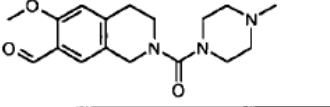
Paso C

(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

- 15 Una mezcla de yoduro de 3-(5-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-1-metil-3H-imidazol-1-io (321 mg, 0,75 mmol), 2-(morfolin-4-il)-etilamina (99,5 μ L, 99,5 mg, 0,75 mmol) y trietilamina (106 μ L, 76 mg, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la dilución con diclorometano (10 ml), la solución se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (154 mg, 0,44 mmol, 58,7%).

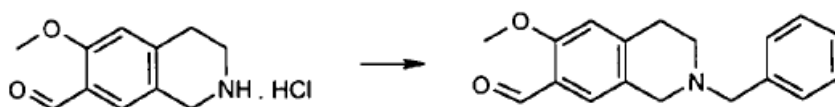
LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 348, Rt: 2,343 min.

- 20 Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
8-1	8b-1		BB_LCMS01(+)	348	2.343	98.7	n/a
8-2	8b-1		BB_LCMS01(+)	318	2.403	100	n/a
8-3	8b-2		BB_LCMS01(+)	348	2.336	96.1	n/a
8-4	8b-2		BB_LCMS01(+)	318	2.258	96	n/a

Ejemplo comparativo 9

2-Bencil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbaldehído



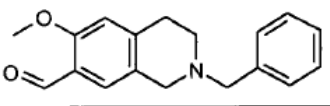
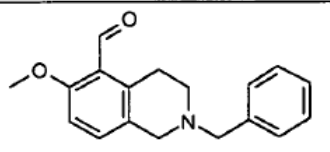
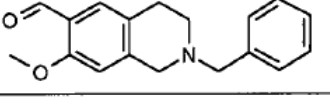
5

A una mezcla de hidrocloreto de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbaldehído (114 mg, 0,5 mmol) y K_2CO_3 recién secado (173 mg, 1,25 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml), se añadió cloruro de bencilo (69 μ L, 76 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El compuesto del título (112 mg, 0,40 mmol, 80%) se obtuvo como un aceite amarillo.

10

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 282, Rt: 2,415 min.

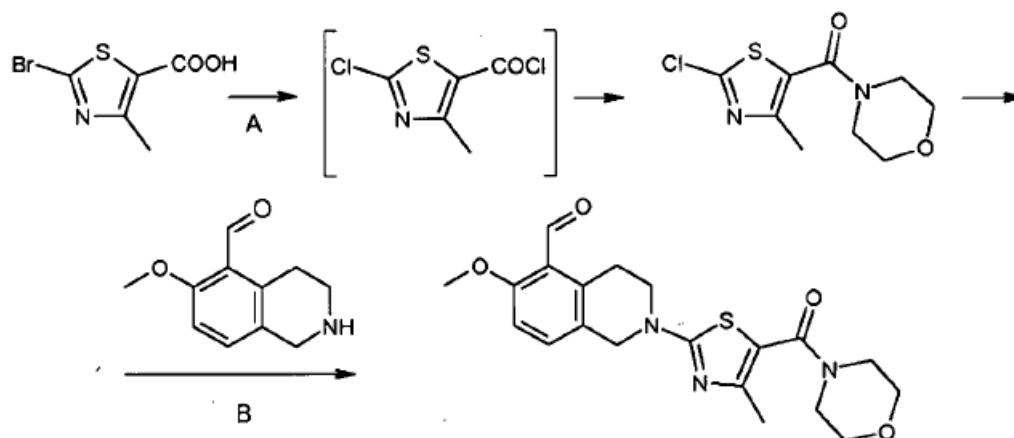
Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
9-1	5-2		BB_LCMS01(+)	282	2.430	95	n/a
9-2	5-1		BB_LCMS01(+)	282	2.538	67.3	n/a
9-3	5-3		BB_LCMS01(+)	282	2.436	82.9	n/a

15

Ejemplo comparativo 10

6-Metoxi-2-[4-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído



Paso A

(2-Cloro-4-metil-tiazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona

- 5 Una mezcla de ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,11 g, 5,0 mmol) y cloruro de tionilo (11 ml, 18,2 g, 0,153 mol) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, los volátiles se evaporaron, seguido de la adición y evaporación de tres porciones de 10 ml de tolueno. Una muestra del residuo se trató con metanol y el éster metílico obtenido demostró ser el compuesto 2-clorotiazol [LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 192, Rt: 3,424 min], lo que indica que el producto (0,91 g), 4,7 mmol, 95%) fue cloruro de 2-cloro-4-metil-tiazol-5-carbonilo.
- 10 A una solución del cloruro de ácido anterior (200 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C, una mezcla de morfolina (88 µL, 89 mg, 1,02 mmol) y diisopropiletilamina (148 µL, 124 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la dilución con diclorometano (20 ml), la solución se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título (208 mg, 0,84 mmol, rendimiento: 82% calculado a partir del cloruro de ácido de partida) como un aceite amarillo.
- 15

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 247, Rt: 2,534 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
10a-1	-		BB_LCMS01(+)	247	2.534	1011	n/a
10a-2	-		BB_LCMS01(+)	290	0.777	100	n/a

Paso A'

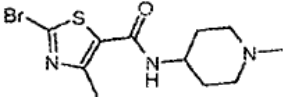
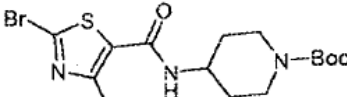
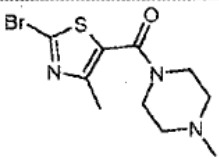
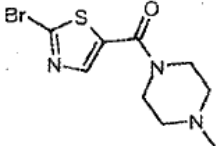
- 20 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una mezcla agitada de 1-metil-4-aminopiperidina (125 µL, 114 mg, 1 mmol) y trietilamina (570 µL, 414 mg, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL), ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (266 mg, 1,2 mmol), hidrocloreto de (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (232 mg, 1,2 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (164 mg, 1,2 mmol) fueron secuencialmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después de la dilución con diclorometano (20 ml), la mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (277 mg, 0,87 mmol, 87%) como un sólido amarillo.

25

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 318, Rt: 1,102 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
10a-3	-		BB_LCMS01(+)	318	1.102	96.8	n/a
10a-4	-		BB_LCMS01(+)	348	3.620	93.8	n/a
10a-5	-		BB_LCMS01(+)	304	0.555	99.1	n/a
10a-6	-		BB_LCMS01(+)	290	0.492	100	n/a

Paso B

6-Metoxi-2-[4-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

- 5 Una mezcla de hidrócloruro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (82 mg, 0,36 mmol), dimetilformamida anhidra (5 ml), (2-cloro-4-metil-tiazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona (89 mg, 0,36 mmol) y carbonato de potasio recién secado (149 mg, 1,08 mmol) se agitó en argón a 120°C durante 3,5 h y luego a 150°C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y el producto sólido separado se separó por filtración. El filtrado se extrajo con dietil éter (5 x 10 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron y se concentraron. El residuo y el
- 10 producto sólido anterior se combinaron y se trituraron repetidamente con diisopropil éter. De esta manera, el compuesto del título (37 mg, 0,092 mmol, 26%) se obtuvo como un polvo beige.

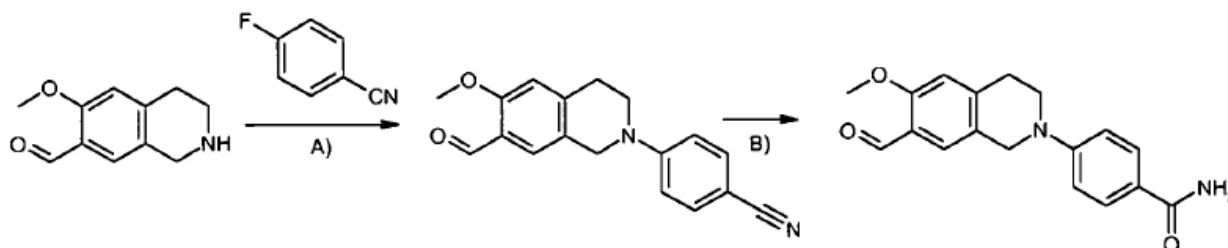
LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 402, Rt: 3,129 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Prepa- rado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
10-1	10a-1		BB_LCMS01(+)	402	3.129	88.9	n/a
10-2	10a-2		BB_LCMS01(+)	445	2.655	96.1	n/a
10-3	10a-3		BB_LCMS01(+)	429	2.624	91.3	n/a
10-4	10a-4		BB_LCMS01(+)	515	3.849	90.7	n/a
10-5	10a-5						n/a
10-6	10a-6						n/a
10-7	10a-5		BB_LCMS01(+)	415	2.470	96	n/a
10-8	10a-6						n/a

Ejemplo comparativo 11

4-(7-Formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzamida



Paso A

4-(7-Formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzonitrilo

- 5 Una mezcla de hidrocloruro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbaldehído (1,0 g, 4,39 mmol), 1-fluoro-4-metil-benceno (2,42 g, 20,0 mmol) y K_2CO_3 recién secado (3,0 g, 21,7 mmol) en dimetilformamida anhidra (11 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de n-hexano y acetato de etilo. De esta manera,
- 10 se obtuvo el compuesto del título (0,45 g, 1,54 mmol, 35,1%).

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
11a	-		BB_LCMS01(+)	293	3.828	100	n/a

Paso B

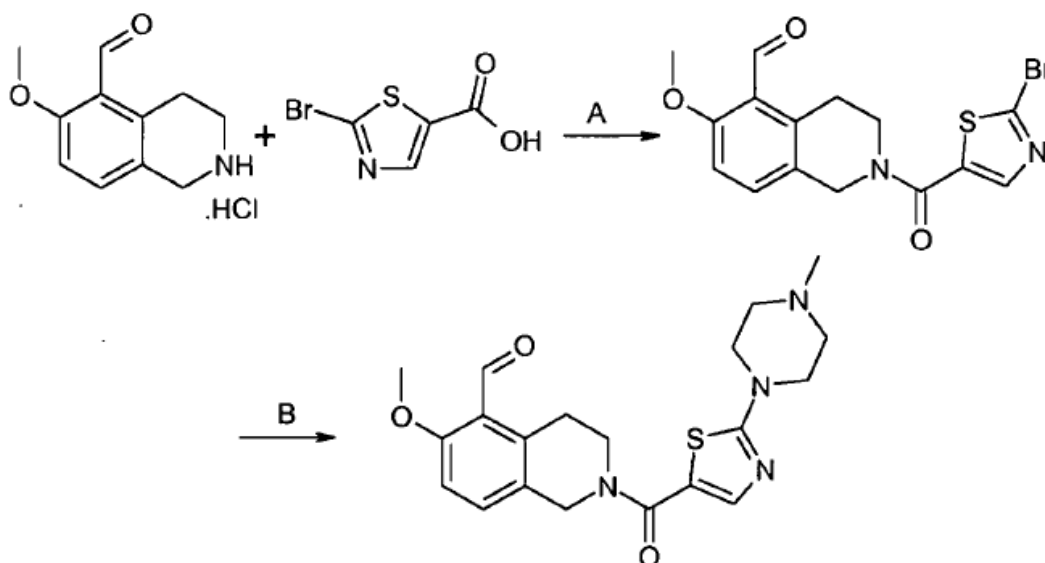
4-(5-Formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzamida

- 15 Una mezcla de 4-(7-formil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzonitrilo (200 mg, 0,68 mmol) y 96% (p/p) de ácido sulfúrico (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El día siguiente se vertió en agua helada (10 ml), el pH se ajustó con K_2CO_3 a 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una mezcla 95:5 de cloroformo y metanol. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (85 mg, 0,27 mmol, 39,7%) como un sólido.

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
11-1	11a		BB_LCMS01(+)	311	3.121	100	n/a

- 20 Ejemplo comparativo 12

6-Metoxi-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído



Paso A

2-(2-Bromo-tiazol-5-carbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

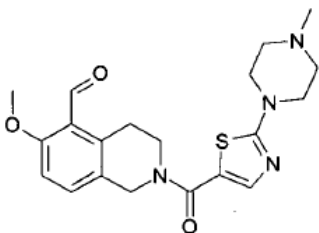
- 5 A una mezcla de hidrocloreuro de tetrahidrofurano seco (20 ml) 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (683 mg, 3,00 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 1,52 g, 15 mmol), ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (655 mg, 3,15 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (446 mg, 3,30 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (634 mg, 3,30 mmol) fueron agregados secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la suspensión amarilla resultante se evaporó y se repartió entre cloroformo (30 ml) y HCl 0,1 N (15 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60), con cloroformo como eluyente. El compuesto del título (600 mg, 1,57 mmol, 53%) se aisló como un sólido.

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
12a			BB_LCMS01(+)	382	3.470	100	n/a

Paso B

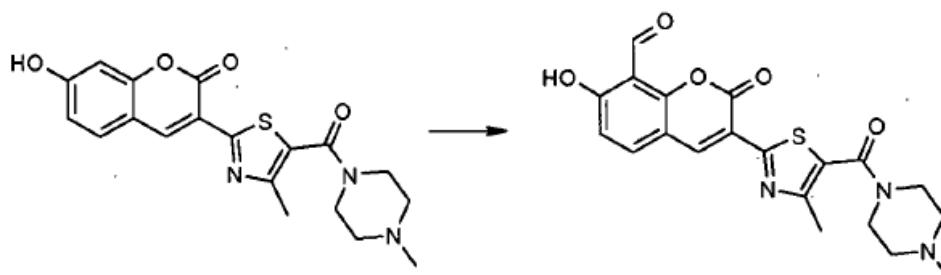
6-Metoxi-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-5-carbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído

- 15 A una solución de 2-(2-bromo-tiazol-5-carbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbaldehído (229 mg, 0,60 mg) en N,N-dimetilformamida abs. (4 ml), se añadió N-metilpiperazina (133 µl, 120 mg, 1,20 mmol) y carbonato de potasio seco (248 mg, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó en nitrógeno a 100°C durante 2 h en un vial cerrado. La reacción se enfrió, se añadió agua (10 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 0,23 mmol, 38%) como un sólido cristalino amarillo palo.

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
12-1	12a		BB_LCMS01(+)	401	2.550	93	n/a

Ejemplo comparativo 13

7-Hidroxi-3-[4-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído

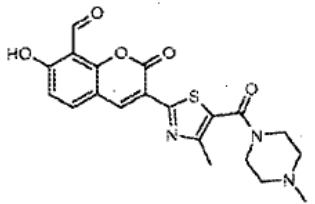
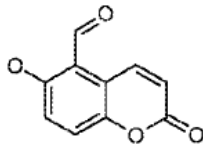
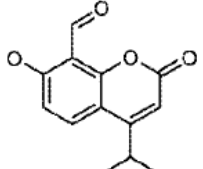
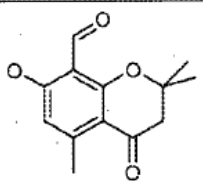
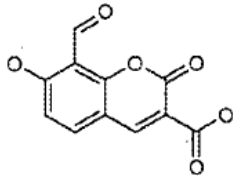
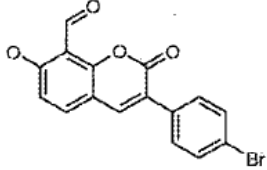


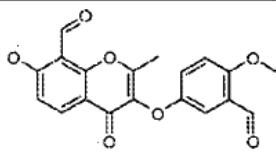
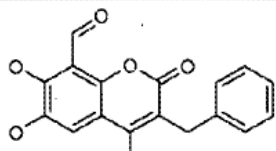
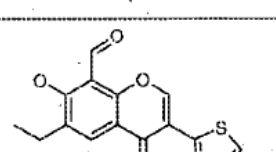
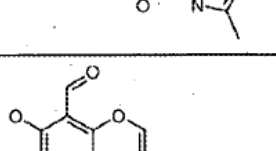
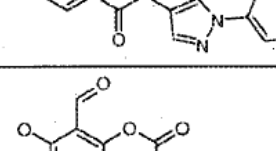
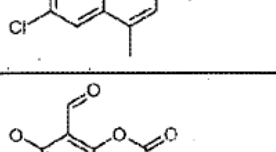
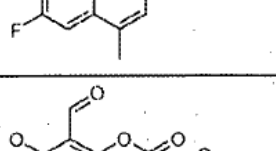
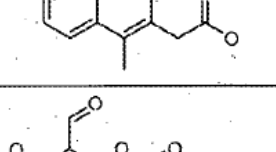
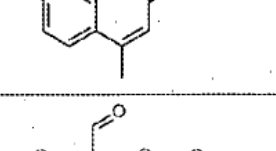
- 5 Una mezcla de 7-hidroxi-3-[4-metil-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-cromen-2-ona (156 mg, 0,40 mmol) y hexametilentetramina (224 mg, 1,6 mmol) en ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó en un vial cerrado en atmósfera de argón a 110°C durante 40 minutos. Después de enfriar, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto obtenido (83 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre sílice,
- 10 eluyendo con una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (30,5 mg, 0,074 mmol, 18,5%) como un sólido amarillo.

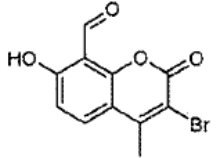
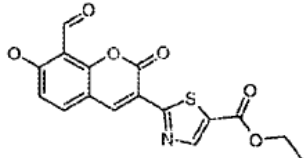
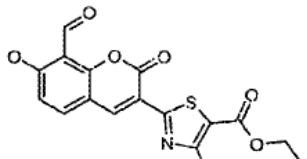
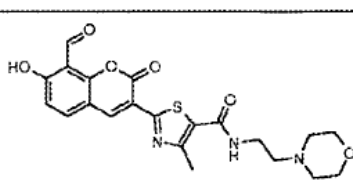
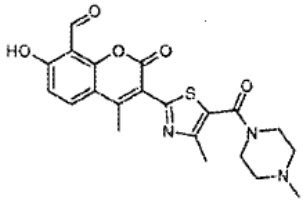
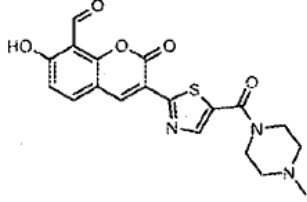
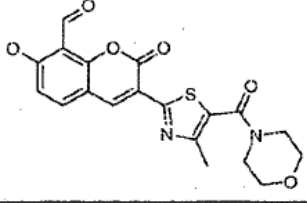
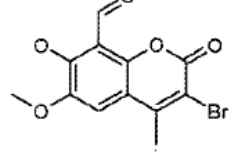
LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 414, Rt: 3,085 min.

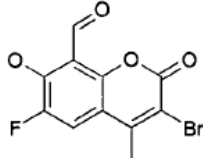
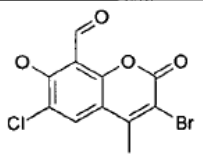
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,41 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,59 (s ancho, 4 H), 2,55 - 2,64 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

- 15 Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJ.	Prepa- rado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
13-1	20-1		BB_LCMS01(+)	414	3.085	100	98
13-2	6093-68-1		BB_LCMS01(-)	189	2.621	100	98
13-3	23251-28-7		BB_LCMS01(-)	231	3.505	98	95
13-4	20052-60-2		BB_LCMS01(+)	235	3.709	96	97
13-5	56437-16-2		BB_LCMS01(-)	233	2.496	95	98
13-6	Indofine 19-244		BB_LCMS01(-)	345	4.068	100	98

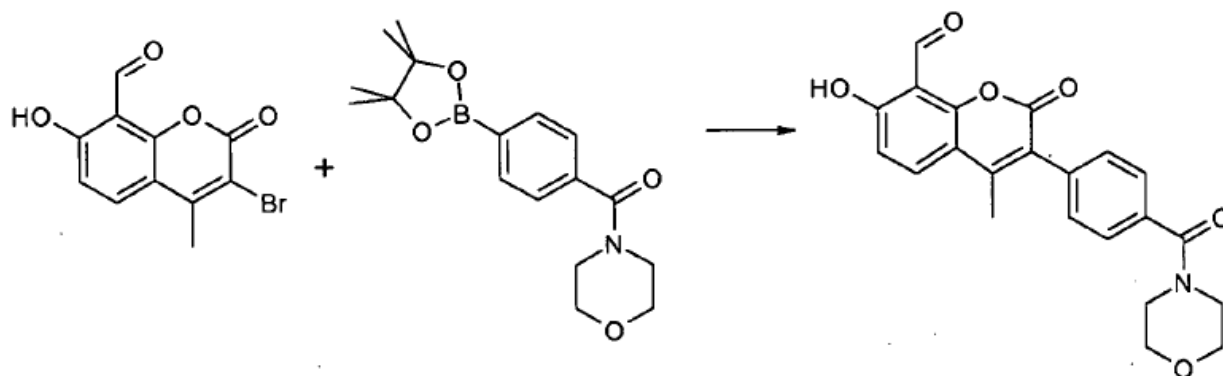
13-7	Princeton PBMR- 019293		BB_LCMS01(+)	355	3.495	100	98
13-8	Princeton PBMR- 015251		BB_LCMS01(+)	311	3.467	94	95
13-9	Princeton PBMR- 001612		BB_LCMS01(+)	316	4.081	97	98
13-10	61034-11-5		BB_LCMS01(+)	333	3.785	100	98
13-11	19492-02-5		BB_LCMS01(-)	237	3.453	98	98
13-12	219965-92-1		BB_LCMS01(-)	221	3.177	93	98
13-13	5852-03-9		BB_LCMS01(-)	261	3.224	88	90
13-14	90-33-5		BB_LCMS01(+)	205	3.278	100	98
13-15	6100-60-3		BB_LCMS07(+)	321	1.401	98	98

13-16	55977-10-1		BB_LCMS01(-)	281	3.453	95	n/a
13-17	19a-1		BB_LCMS01(-)	344	3.844	90	95
13-18	19a-2		BB_LCMS01(-)	358	3.948	97	96
13-19	20-2		BB_LCMS01(+)	444	3.124	100	98
13-20	20-3		BB_LCMS01(+)	428	3.033	100	94
13-21	20-5		BB_LCMS07(+)	400	1.276	99	98
13-22	21-1		BB_LCMS01(+)	401	3.359	96	95
13-23	22-1		BB_LCMS01(-)	311	3.290	100	98

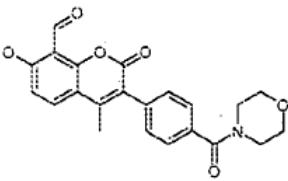
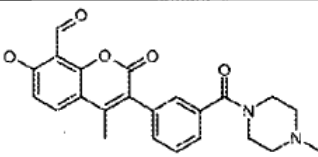
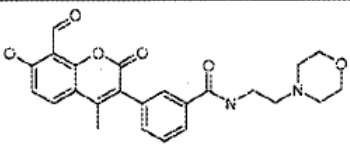
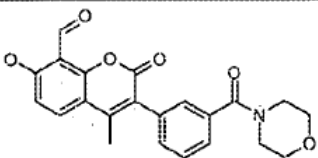
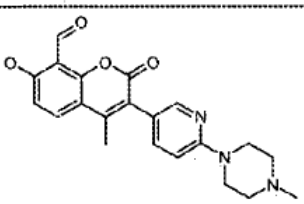
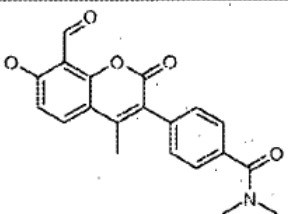
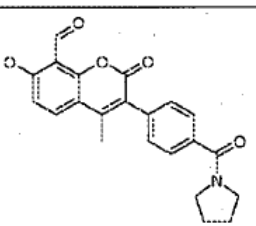
13-24	22-2		BB_LCMS01(-)	299	3.419	99	98
13-25	22-3		BB_LCMS01(-)	315	3.229	79	n/a

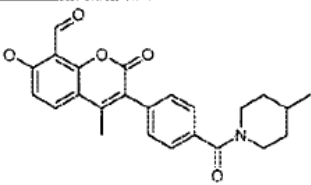
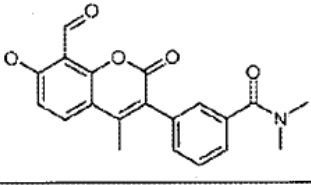
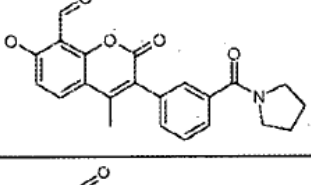
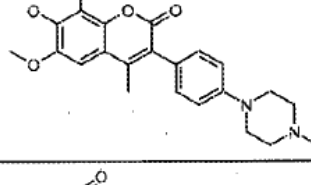
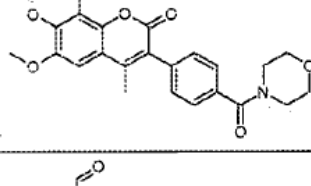
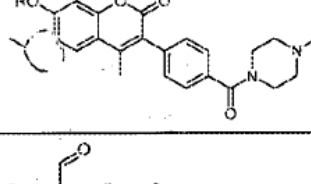
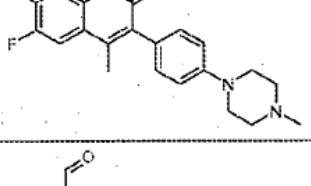
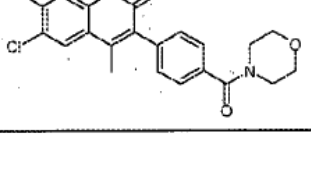
Ejemplo comparativo 14

[4-(6-Hidroxibenzotiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona



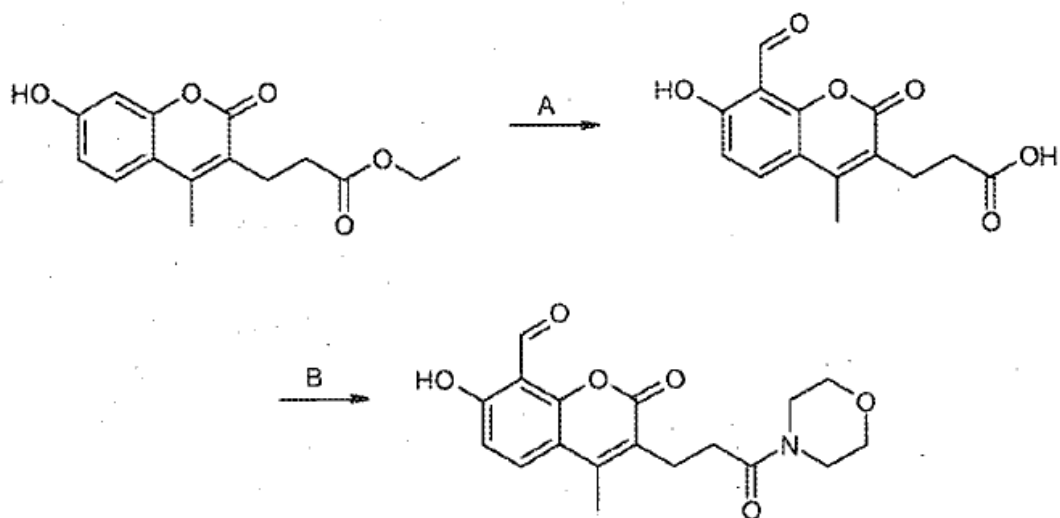
- 5 Se disolvieron 3-bromo-7-hidroxibenzotiazol-2-il-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (142 mg, 0,50 mmol), éster de pinacol del ácido 4-(4-morfolin-4-carbonil)fenilborónico (175 mg, 0,55 mmol), fosfato de potasio (424 mg, 2,00 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,015 mmol) en una mezcla desgasificada de 4,5 mL de 2-etoxietanol y 0,5 mL de agua. La mezcla se agitó a 115°C en argón durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, luego se añadió carbón activado (40 mg) y se agitó durante 20 minutos. El sólido se separó por filtración, se lavó con etanol y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se suspendió en bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60) con cloroformo-metanol 98:2 como eluyente. El producto bruto se trituró con Et₂O, se separó por filtración y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título (31 mg, 0,08 mmol, 16%) como un polvo blanco.
- 10
- 15 Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Prepa- rado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
14-1	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	394	3.175	100	98
14-2	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	407	2.596	99	98
14-3	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	437	2.714	100	98
14-4	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	394	3.199	99	98
14-5	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	380	2.574	97	98
14-6	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	352	3.233	96	98
14-7	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	378	3.416	99	98

14-8	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	406	3.815	94	98
14-9	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	352	3.292	98	98
14-10	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	378	3.439	95	98
14-11	13-23		BB_LCMS01(+)	409	2.929	100	95
14-12	13-23		BB_LCMS01(+)	424	3.196	96	95
14-13	13-23		BB_LCMS01(+)	437	3.020	100	98
14-14	13-24		BB_LCMS01(+)	397	3.017	92	95
14-15	13-25		BB_LCMS01(+)	428	3.550	94	98

Ejemplo 15

7-hidroxi-4-metil-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído



Paso A

Ácido 3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-propiónico

- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-propiónico (100 mg, 0,36 mmol) y hexametilentetramina (203 mg, 1,44 mmol) en ácido trifluoroacético (3,6 ml) se agitó en un vial cerrado en atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La reacción se vertió en hielo picado (15 ml), se calentó a temperatura ambiente, y el precipitado sólido se separó por filtración. Esta mezcla de éster formilado y ácido carboxílico correspondiente se disolvió en dioxano-NaOH 1 N (1:1) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadieron 15 ml de diclorometano. La capa acuosa se separó y se acidificó por adición en porciones de HCl 1N. El precipitado se
- 10 recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,043 mmol, 13%) como un polvo marrón claro.

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
15a-1	5969-19-7		BB_LCMS01(+)	277	3.268	90	n/a
15a-2	6100-60-3		BB_LCMS07(+)	307	1.386	79	n/a

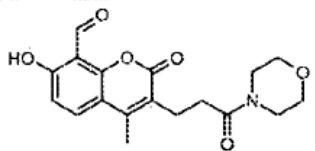
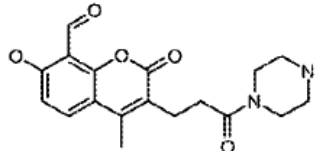
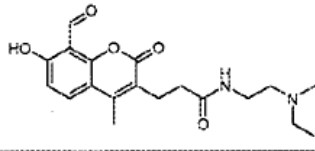
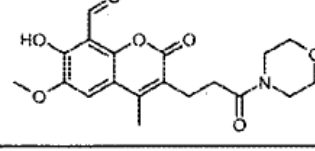
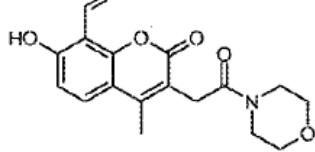
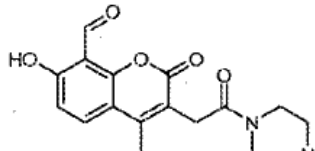
Paso B

7-Hidroxi-4-metil-3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído

- 15 A una mezcla de tetrahidrofurano seco (8,5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 mL), morfolina (93 µL, 94 mg, 1,08 mmol), trietilamina (340 µl, 247 mg, 2,45 mmol) se añadieron ácido 3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-propiónico (148 mg, 0,49 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (146 mg, 1,08 mmol) y hidrocloreuro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (205 mg, 1,08 mmol) en este orden. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadieron 5 ml de HCl 2 N y la agitación se continuó durante 2 h. La solución resultante
- 20 se extrajo con diclorometano (2x10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto del título (399 mg, 1,070 mmol, 57%) se aisló por cromatografía en columna (Kieselgel 60) con cloroformo metanol 20:1 como eluyente, como un polvo blanco.

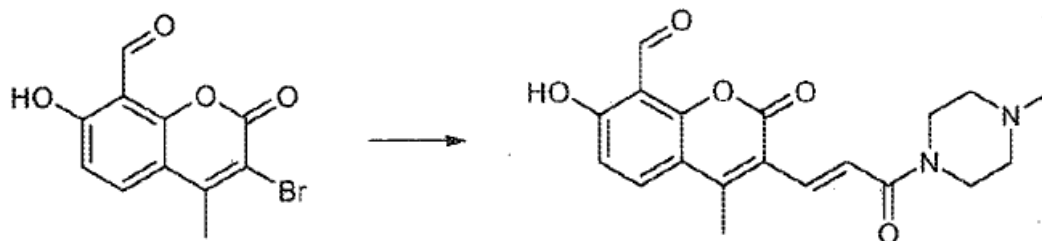
- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,74 (s ancho, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 4H), 3,39 - 3,45 (m, 4H), 2,75 - 2,81 (m, 2H), 2,47 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
15-1	15a-1		BB_LCMS01(+)	346	3.286	99	98
15-2	15a-1		BB_LCMS01(+)	359	2.945	100	98
15-3	15a-1		BB_LCMS01(+)	389	2.928	98	97
15-4	15a-2		BB_LCMS07(+)	376	1.199	100	98
15-5	5852-10-8		BB_LCMS07(+)	332	1.404	100	98
15-6	5852-10-8		BB_LCMS07(+)	345	1.307	99	98

Ejemplo 16

7-Hidroxi-4-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propenil]-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído

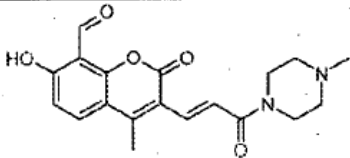


5

10

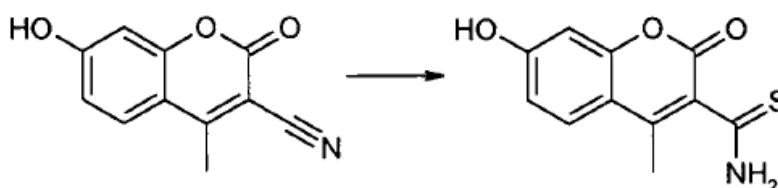
Se disolvieron 3-bromo-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (142 mg, 0,50 mmol), 1-(4-metil-piperazin-1-il)-propenona (93 mg, 0,60 mmol), acetato de paladio (4 mg, 15 μ mol), tri-*o*-tolil-fosfano (9 mg, 30 μ mol) y acetato de plata (167 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida abs. (4 ml). La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 1 hora a 120°C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El compuesto del título (15 mg, 0,042 mmol, 8%) se aisló por cromatografía en columna (Kieselgel 60) con cloroformo como eluyente, como un polvo amarillo.

¹H RMN (400 MHz, D MSO - d₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s ancho, 4H), 2,27 (s, 3 H).

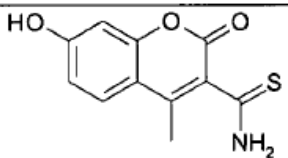
Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
16-1	55977-10-1		BB_LCMS01(+)	357	3.011	99	94

Ejemplo comparativo 17

5 Amida del ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbotioico

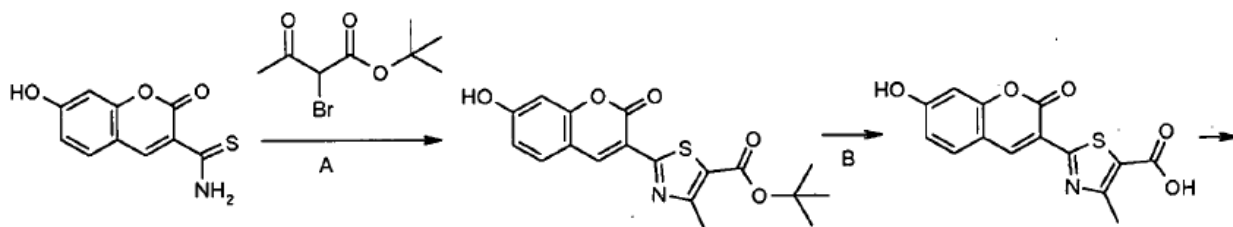


10 A una solución de 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrilo (7,50 g, 37,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), se añadió sulfuro de amonio (40-48% en peso de agua, 38 ml, 560 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una semana. Se añadió una porción adicional de sulfuro de amonio (38 ml) cada dos días. La solución se evaporó y el residuo sólido se trituró con agua, se filtró y se secó. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60), con cloroformo-metanol (1:1) como eluyente. El compuesto del título (3,20 g, 13,6 mmol, 36%) se aisló como un polvo amarillo.

EJEMPLO	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
17-1	2829-46-1		BB_LCMS01(+)	236	2.554	99	n/a

Ejemplo comparativo 18

15 7-metoxi-3-[4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-cromen-2-ona



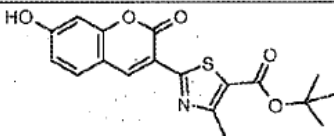
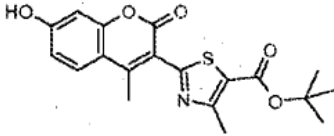
Paso A

Éster terc-butílico del ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

20 A una suspensión de la amida del ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbotioico (221 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) agitada a 0°C, se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite, 44 mg, 1,1 mmol). Durante la adición, se formó una solución clara con efervescencia moderada. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución del éster terc-butílico del ácido 2-bromo-3-oxo-butírico (474 mg, 2,0 mmol) en NN-dimetilformamida anhidra (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 5

ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se trituró con dietil éter, el producto sólido se recogió y se lavó con dietil éter. El compuesto del título (224 mg, 0,623 mmol, 62,3%) en forma de un sólido amarillo.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
18a-1	69015-66-3		BB_LCMS07(+)	360	3.928	97.1	n/a
18a-2	17-1		BB_LCMS07(+)	374	3.913	96.3	n/a

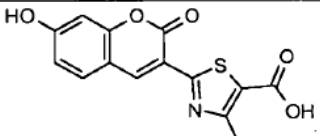
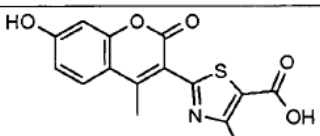
5 Paso B

Ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

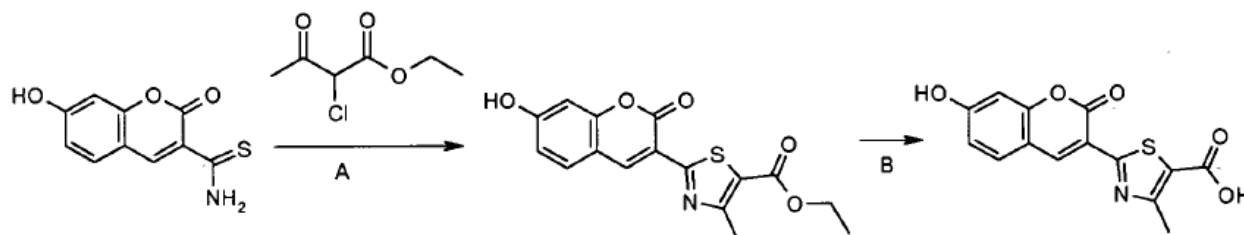
A una suspensión del éster terc-butílico del ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (387 mg, 1,08 mmol) y anisol (117 μL , 117 mg, 1,08 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió dietil éter (30 ml), el precipitado se recogió, se lavó con dietil éter y se secó al aire. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (285 mg, 0,94 mmol, 87%) como un sólido marrón claro.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 304, Rt: 3,297 min.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
18-1	18a-1		BB_LCMS07(+)	BB_LCMS07(+)	304	3.297	99.3
18-2	18a-2		BB_LCMS07(+)	BB_LCMS07(+)	318	3.293	99.7

15 Ejemplo comparativo 19



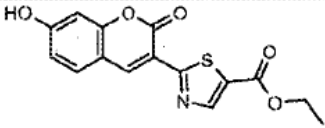
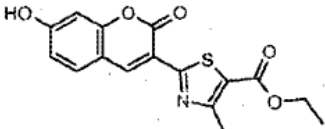
Paso A

Éster etílico del ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución de la amida del ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (66 mg, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml), se añadió K₂CO₃ recién secado (263 mg, 1,9 mmol) seguido de éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (79 µL, 94 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo primero con cloroformo (3 x 10 ml) y, después de la saturación con NaCl, con tetrahidrofurano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en cloroformo (8 ml), se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (7,5 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4,5 h. Después de enfriar, la solución se lavó con salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una mezcla 9:1:0,1 de cloroformo, metanol y NH₄OH cc. El compuesto del título (14,5 mg, 0,044 mmol, 14,7%) se obtuvo como un sólido amarillo.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 332, Rt: 3,748 min.

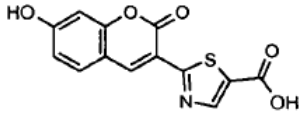
Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
19a-1	69015-66-3		BB_LCMS07(+)	318	3.643	98.9	n/a
19a-2	69015-66-3		BB_LCMS07(+)	332	3.748	90.4	n/a

Paso B

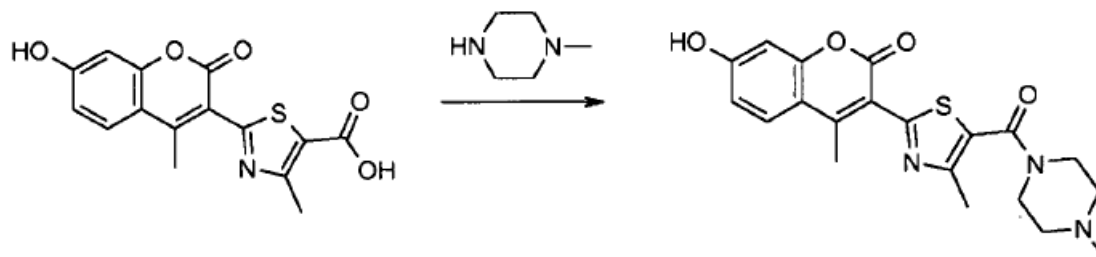
15 Ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-tiazol-5-carboxílico

Una suspensión del éster etílico del ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-tiazol-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol) en ácido sulfúrico al 70% (p/p) (3 ml) se agitó a 100°C durante 1 h. Durante el calentamiento, los sólidos se disolvieron y precipitó un sólido después de 1 h. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al aire. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (30,5 mg, 0,10 mmol, 62,5%) como un sólido marrón palo.

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
19-1	19a-1		BB_LCMS07(+)	290	3.181	98	n/a

Ejemplo comparativo 20

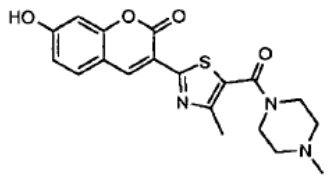
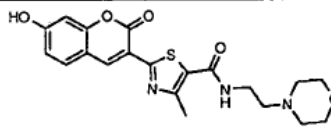
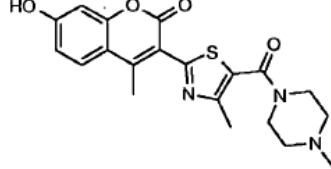
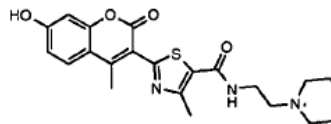
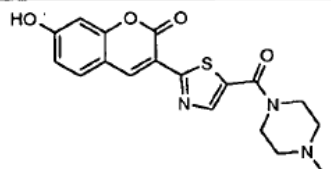
7-Hidroxi-4-metil-3-[4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-cromen-2-ona



Para secar tetrahidrofurano (12 mL) a 0°C, 1-metilpiperazina (61 µL, 55 mg, 0,55 mmol), trietilamina (210 µL, 152 mg, 1,5 mmol), se añadieron secuencialmente ácido 2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (156 mg, 0,49 mmol), hidrocloreto de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (105 mg, 0,55 mmol) y monohidrato de

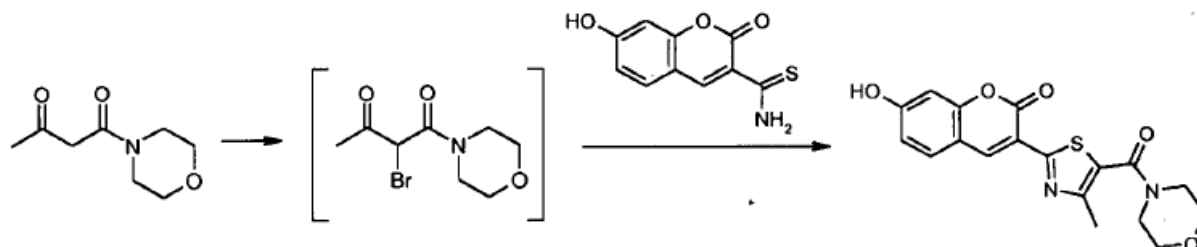
1-hidroxibenzotriazol (84 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la adición de agua (30 ml), el pH se ajustó a 8 mediante la adición de una solución acuosa al 5% de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 15 ml). Después de secar (MgSO_4) y evaporar, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (Kieselgel 60) usando cloroformo-metanol 9:1 como eluyente. El compuesto del título (156 mg, 0,41 mmol, 81%) se obtuvo como un sólido amarillo.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
20-1	18-1		BB_LCMS07(+)	386	2.955	100	n/a
20-2	18-1		BB_LCMS07(+)	416	2.966	100	n/a
20-3	18-2		BB_LCMS07(+)	400	2.949	100	n/a
20-4	18-2		BB_LCMS07(+)	430	3.001	100	n/a
20-5	19-1		BB_LCMS07(+)	372	1.215	95.8	n/a

Ejemplo comparativo 21

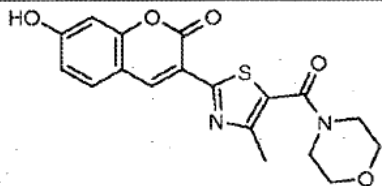
7-Hidroxi-3-[4-metil-5-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-cromen-2-ona



A una solución de 1-morfolin-4-il-butan-1,3-diona (0,53 g, 3,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) agitada a 0°C, se añadió N-bromosuccinimida (0,55 mg, 3,1 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó durante 1 h. La solución se lavó con salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró por debajo de 30°C. Fue obtenido como un aceite amarillento el 2-bromo-1-morfolin-4-il-butan-1,3-diona 0,76 g, 3,04 mmol, 98,1%, LCMS/B8_LCMS01 (+):M + 1 = 250, 252, Rt: 1,831 min].

A una suspensión agitada de amida del ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (354 mg, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (7 ml), se añadió 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno (480 μL , 490 mg, 3,2 mmol), seguido

de una solución de 2-bromo-1-morfolin-4-il-butan-1,3-diona (750 mg, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo primero con cloroformo (3 x 30 ml) y luego, después de la saturación con NaCl, con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en cloroformo (16 ml), se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (40,2 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se lavó con una mezcla de salmuera (10 ml) y una solución de NaHCO₃ al 5% (5 ml) y luego con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con una mezcla 9:1:0,1 de cloroformo, metanol y NH₄OH cc. El compuesto del título (34,6 mg, 0,093 mmol, 5,8%) se obtuvo como un sólido amarillo.

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
21-1	69015-66-3		BB_LCMS01(+)	373	3.040	100	n/a

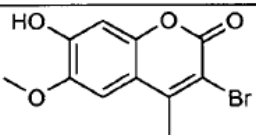
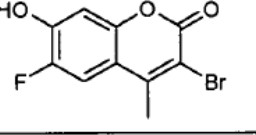
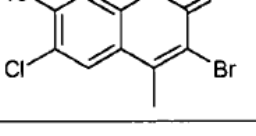
Ejemplo comparativo 22

3-Bromo-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-cromen-2-ona

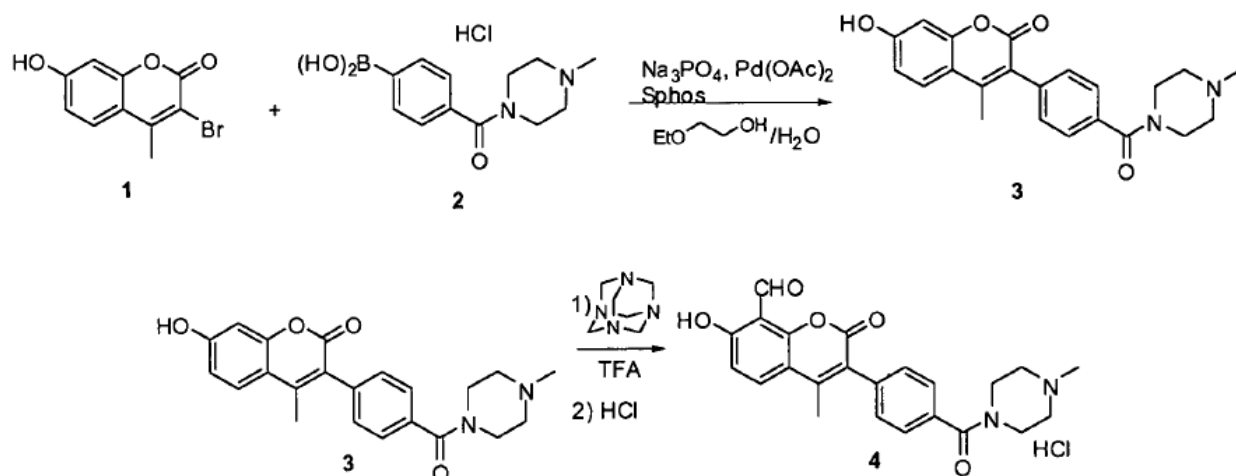


Se añadió gota a gota una solución de bromo (2,55 g, 15,96 mmol) en ácido acético (8 mL) a una suspensión agitada de 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-cromen-2-ona (3,20 g, 15,5 mmol) en ácido acético glacial (31 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se vertió sobre hielo picado (400 ml). A la suspensión amarilla clara resultante, se añadió 1 ml de solución saturada de bisulfito sódico y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron y se recrystalizaron en ácido acético glacial. El polvo blanco obtenido (3,39 g, 11,88 mmol, 76%) se usó sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ej.	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
22-1	3374-03-6		BB_LCMS01(+)	286	3.316	78	n/a
22-2	219965-92-1		BB_LCMS01(+)	274	3.390	92	n/a
22-3	19492-02-5		BB_LCMS01(+)	289	3.589	92	n/a

Ejemplo comparativo 23



Paso A

7-hidroxi-4-metil-3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) fenil)-2H-cromen-2-ona (3)

Una mezcla de 3-bromo-7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (1) (7,66 g, 30 mmol), hidrocloreuro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilborónico (2) (10,24 g, 36 mmol), Na_3PO_4 (22,14 g, 135 mmol), etoxietanol (140 g) y agua (14 g) se purgó con argón durante cinco minutos en un recipiente a presión de 250 ml. Se añadió Ligando Sphos (obtenido de Aldrich, Cat. No. 638072) (739 mg, 1,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (202 mg, 0,90 mmol) en una atmósfera de Argón, luego el recipiente se selló y se calentó durante 60 minutos en una Baño de aceite a 150°C con fuerte agitación. Este proceso fue repetido una vez. Después de enfriar, las mezclas de reacción se filtraron a través de un tapón de sílice usando CH_2Cl_2 y lavado con MeOH. Las soluciones unificadas se evaporaron a 100 ml, se diluyeron lentamente con agua (100 ml) y se cristalizaron a 0°C . El producto fue filtrado, se lavó con MeOH al 50% (2x30 ml) y se secó para proporcionar 18,52 g (81%) del compuesto del título. MS (ESI):379 (M + H)⁺. ^1H RMN (δ , DMSO (2,5 ppm)):10,57 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,65 - 3,30 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Paso B

Hidrohloruro de 7-hidroxi-4-metil-3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (4)

Una mezcla de 7-hidroxi-4-metil-3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2H-cromen-2-ona (3) (9,11 g, 24,0 mmol) y hexametilentetramina (13,46 g, 96,0 mmol) en TFA (283 g) se calentó en un matraz de presión en un baño de aceite a 120°C durante 40 minutos. Este proceso fue repetido una vez. Después de enfriar, las soluciones unificadas se evaporaron a 182 g de peso y, después de la adición de CH_2Cl_2 (500 ml) y agua (100 ml), se enfrió a 0°C . La mezcla se neutralizó con NaOH (2 N, 400 ml) y después cerca del punto final con NaHCO_3 (10%) con enfriamiento y agitación. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (5x100 ml), se lavó con agua (backextracted), se secó sobre MgSO_4 y evaporó para proporcionar 23,5 g de producto bruto. El producto en bruto se cargó en 33 g de sílice y se purificó por cromatografía de media presión (columnas 4x100g + reposiciones 4x100g) usando 2-3% de MeOH en CH_2Cl_2 recogiendo las primeras fracciones para proporcionar 7,00 g de la base libre. Este producto se disolvió en EtOH (130 ml) y HCl (8 ml, 6 N) con calentamiento. Al enfriar a 20°C la sal cristalizó. Se filtró y se lavó con EtOH absoluto (2x20 ml), se secó al aire y luego a 50°C bajo vacío de 5 mm Hg para proporcionar 6,65 g (34%) del compuesto del título.

MS (ESI):407 (M + H)⁺.

^1H RMN (δ , DMSO (2,5 ppm)):11,93 (s ancho, 1H), 10,90 (s ancho, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,4-3,3 (m, ancho, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

El análisis elemental de una muestra secada previamente al aire corresponde bien al agua de 2 cristales:

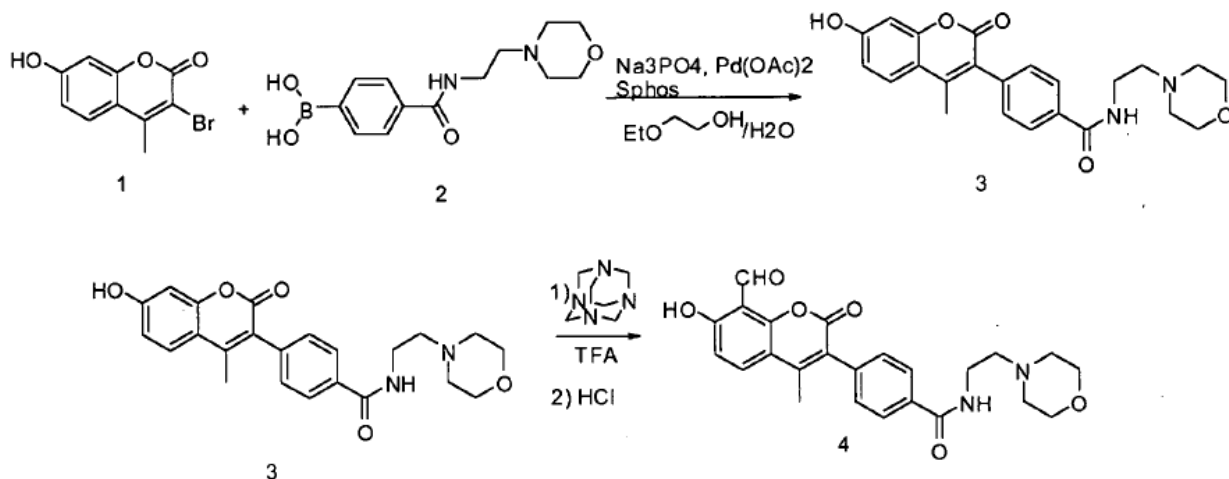
	Medido		Calculado		
%	Secado al aire ^a	Alto secado ^b	4	4 + H ₂ O	4 + 2H ₂ O
C	57,66	60,91	62,37	59,94	57,68
H	5,61	5,75	5,23	5,47	5,68
N	5,78	6,11	6,33	6,08	5,85

Cl	7,47	7,75	8,00	7,69	7,40
Pd	<10ppm	<10ppm			

^aSecado al aire:equilibrado a 22°C.

^bAlto secado:equilibrado a 50°C por debajo de 1 mm Hg durante 24 horas.

Ejemplo comparativo 24



5

Paso A

4-(7-Hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil) benzamida (6)

Una mezcla de 3-bromo-7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (1) (7,66 g, 30 mmol), ácido 4-(2-morfolinoetilcarbamoyl) fenilborónico (2) (10,02 g, 36 mmol), Na₃PO₄ (17,2 g, 105 mmol) en una mezcla de etoxietanol (140 g) y agua (14 g) se purgó con argón durante cinco minutos en un recipiente a presión de 250 ml. Se añadieron ligando Sphos (738 mg, 1,8 mmol) y Pd(OAc)₂ (206 mg, 0,90 mmol) en una atmósfera de argón, luego se selló el recipiente y se calentó durante 60 minutos en un baño de aceite a 150°C con fuerte agitación. Este proceso fue repetido una vez. Después de enfriar, las mezclas de reacción se filtraron a través de un tapón de sílice usando CH₂Cl₂ y lavado con MeOH. Las soluciones unificadas se evaporaron a 100 ml, se diluyeron lentamente con agua (100 ml) y se cristalizaron a 0°C. El producto se filtró, se lavó con MeOH al 50% (2x50 ml) y se secó para proporcionar 22,33 g (91%) del compuesto del título MS (ESI):409 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)):10,57 (s ancho, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,88 (d, 2 H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (d, 2 H), 6,84 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,40 y 2,48 (2q, 2x2H), 2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Paso B

4-(8-Formil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (4)

Una mezcla de 4-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida (3) (8,17 g, 20,0 mmol) y hexametilentetramina (11,22 g, 80,0 mmol) en TFA (200 ml) se calentó en un matraz de presión en un baño de aceite a 115°C durante 40 minutos. Este proceso fue repetido una vez. Tras enfriar, las soluciones unificadas se evaporaron a 158 g de peso y, después de la adición de CH₂Cl₂ (500 ml) y agua (100 ml), se enfrió a 0°C. La mezcla se neutralizó con NaOH (2 N, 350 ml) y luego cerca del punto final con NaHCO₃ (10%) con enfriamiento y agitación. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5x100 ml), se lavó con agua (se extrajo de nuevo), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 17,2 g de producto bruto. El producto bruto se cargó en 40 g de sílice y se purificó por cromatografía a media presión (columnas 4x100 g) usando MeOH al 1-3% en CH₂Cl₂ recogiendo las primeras fracciones para proporcionar 6,2 g (31%) del compuesto del título. Este producto se puede convertir en su sal de HCl disolviéndolo en EtOH (100 ml) y agregando HCl 6N (10 ml). La sal se filtró y se lavó con EtOH al 70% (2x20 ml), se secó al aire y luego a 50°C bajo vacío de 5 mm Hg para proporcionar 6,0 g de sal de HCl del compuesto del título.

MS (ESI):437 (M + H)⁺.

¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 10,50 (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,58 (t, 4H), 3,41 y 2,50 (2q, 2x2H), 2,48 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). Sal de HCl:11,93 (s ancho, 1H), 10,62 (s ancho, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,04 (d, 1H), 3,98, 3,79, 3,71, 3,55, 3,34, 3,14 (6 m, 6x2 H), 2,26 (s, 3 H).

35

El análisis elemental de una muestra secada previamente al aire corresponde bien al agua de un cristal que se pierde al secarse más:

	Medido		Calculado		
%	Secado al aire ^a	Alto secado ^b	7	7 + H ₂ O	7 + 2H ₂ O
C	60,46	58,64	60,95	58,72	56,64
H	5,56	5,64	5,33	5,54	5,74
N	5,82	5,61	5,92	5,71	5,50
Cl	7,46	7,28	7,50	7,22	6,97
Pd	<10ppm	<10ppm			

^aSecado al aire:equilibrado a 22°C.

5 ^bAlto secado:equilibrado a 50°C por debajo de 1 mm Hg durante 24 horas.

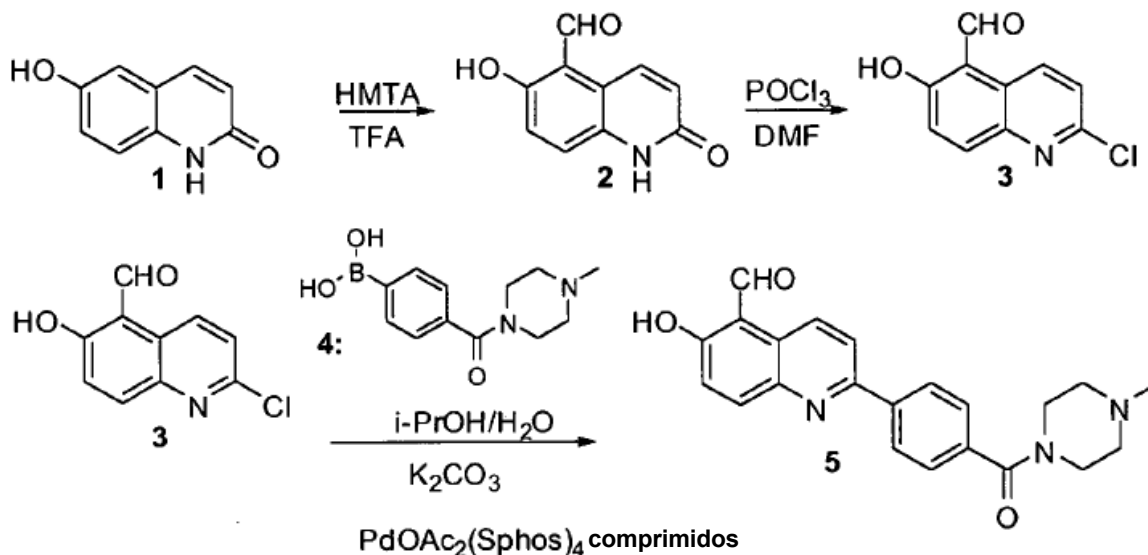
Ejemplo comparativo 25



Hidrocloreto de 3-(2-(dietilamino)etil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (2)

10 Una mezcla de 3-(2-(dietilamino)etil)-7-hidroxi-4-metil-2H-cromen-2-ona (1 (312 mg, 1,0 mmol) y hexametilentetramina (280 mg, 2,0 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se irradió con microondas durante 20 minutos a 110°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica y se añadió HCl (1 ml, 2M en éter). La evaporación y la cristalización a partir de una mezcla de CH₂Cl₂/hexano proporcionaron el producto del título. MS (ESI): 304 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 10,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,22 (q, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,24 (t, 6H).

Ejemplo comparativo 26



Paso A

6-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-carbaldehído (2)

Una mezcla de 6-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (1) (TCl:2,6-dihidroquinolina) (806 mg, 5,0 mmol) y hexametilentetramina (1,40 g, 10,0 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) se irradió con microondas durante 20 minutos a 100°C. La reacción se llevó a cabo dos veces con dos paralelos en una escala de 5 mmol. Después de enfriar, las dos mezclas de reacción se lavaron en un matraz de 100 ml con MeOH (40 ml). La mezcla se evaporó a ~ 10 ml y se diluyó con agua (70 ml) con agitación vigorosa. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 1,85 g (97%) del compuesto del título. MS (ESI): 190 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 11,84 (s, 1H, OH), 11,07 (s, 1H, NH), 10,61 (s, 1H, CHO), 8,86, 7,51, 7,24 y 6,63 (4d, 4x1H).

Paso B

2-Cloro-6-hidroxiquinolin-5-carbaldehído (3)

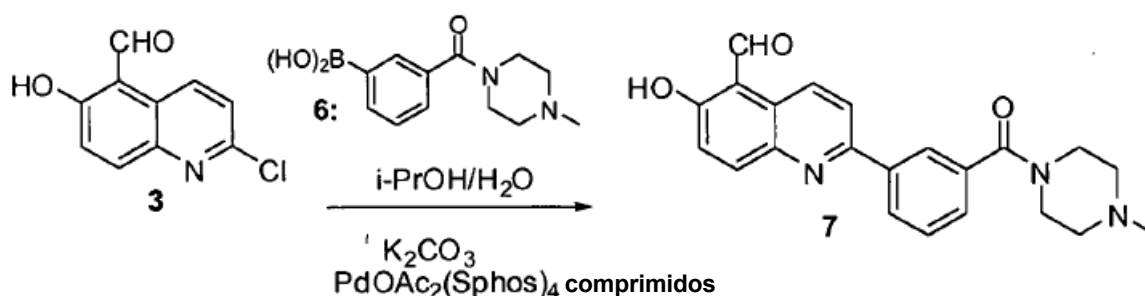
Se añadió POCl₃ (973 μL, 10,4 mmol) gota a gota a una solución de DMF (5 ml) de 6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-carbaldehído (658 mg, 3,48 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 horas a 20°C y luego se enfrió a 0°C. Tras la adición de agua helada, el producto precipitó. Fue filtrado; se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 580 mg (88%) del compuesto del título. MS (ESI): 208 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 11,95 (s, 1H, OH), 10,70 (s, 1H, CHO), 9,38, 8,10, 7,67 y 7,55 (4d, 4x1H).

Paso C

6-Hidroxi-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)quinolin-5-carbaldehído (5)

Una mezcla de 2-cloro-6-hidroxiquinolin-5-carbaldehído (3) (104 mg, 0,5 mmol), ácido 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilborónico (4) (198 mg, 0,7 mmol) y K₂CO₃ (174 mg, 1,25 mmol) en una mezcla de i-PrOH y agua (6 ml 10:1) se purgó con argón durante cinco minutos en un recipiente de microondas. Se añadió una tableta de PdOAc₂(Sphos)₄ (Aldrich, Cat. No. 694088) bajo una atmósfera de argón, luego se selló el recipiente y se irradió durante 45 minutos a 165°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice usando MeOH. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-5% de MeOH en CH₂Cl₂. El producto se recristalizó en CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): 376 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 10,74 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,25, 7,21 y 7,49 (4d, 4x1H), 8,29 y 7,54 (2d, 2x2H), 3,64, 3,38, 2,41 y 2,33 (4 s ancho, 4x2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo comparativo 27

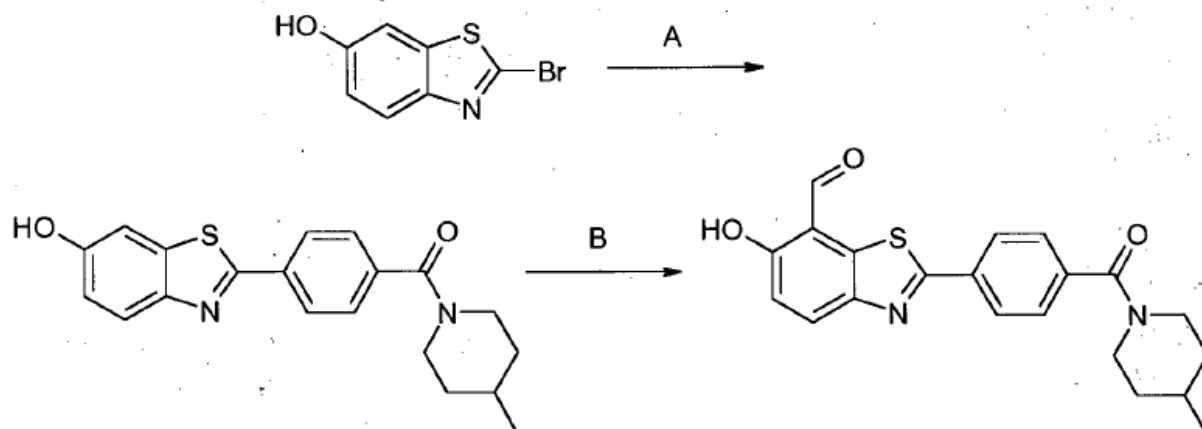


6-Hidroxi-2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)quinolin-5-carbaldehído (7)

Una mezcla de 2-cloro-6-hidroxiquinolin-5-carbaldehído (3) (104 mg, 0,5 mmol), ácido 3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenilborónico (6) (198 mg, 0,7 mmol) y K₂CO₃ (174 mg, 1,25 mmol) en una mezcla de i-PrOH y agua (6 ml 10:1) se purgó con argón durante cinco minutos en un recipiente de microondas. Se añadió una tableta de PdOAc₂(Sphos)₄ (Aldrich, Cat. No. 694088) bajo una atmósfera de argón, luego se selló el recipiente y se irradió durante 45 minutos a 165°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice usando MeOH. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 0-5% de MeOH en CH₂Cl₂. El producto se recristalizó en CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): 376 (M + H)⁺. ¹H RMN (δ, DMSO (2,5 ppm)): 10,74 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 3,60, 3,40, 2,40 y 2,30 (4 s ancho, 4x2 H), 2,23 (s, 3 H).

Ejemplo comparativo 28

6-Hidroxi-2-[4-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-fenil]-benzotiazol-7-carbaldehído



Paso A

[4-(6-Hidroxi-benzotiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

- Se disolvieron 2-bromo-6-hidroxibenzotiazol (400 mg, 1,74 mmol), ácido 4-(4-metilpiperidin-1-carbonil)fenilborónico (472 mg, 1,91 mmol), fosfato de potasio (848 mg, 6,96 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (60 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de 13,5 ml de 2-etoxietanol y 1,5 ml de agua. La mezcla se agitó a 115°C en argón durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, luego se añadió carbón activado y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con etanol y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60) con cloroformo como eluyente. El producto bruto se trituró con Et₂O, se recogió y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título (122 mg, 0,35 mmol, 20%).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
28a-1	-		BB_LCMS01(+)	353	3.598	100	n/a
28a-2	-		BB_LCMS01(+)	354	2.375	99	n/a

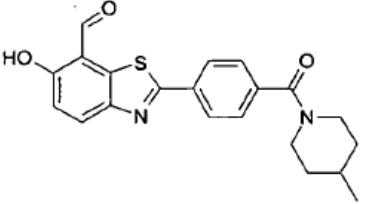
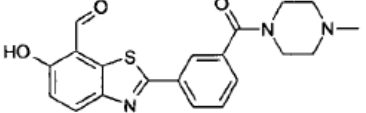
Paso B

6-Hidroxi-2-[4-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-benzotiazol-7-carbaldehído

- Una mezcla de [4-(6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (120 mg, 0,34 mmol), hexametilentetramina (190 mg, 1,36 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó en un recipiente cerrado en atmósfera de argón a 120°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 8 mediante la adición gota a gota de una solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (Kieselgel 60), eluyendo con cloroformo-metanol 99:1. El compuesto del título (34 mg, 0,089 mmol, 26%) se obtuvo como cristales de color amarillo palo.

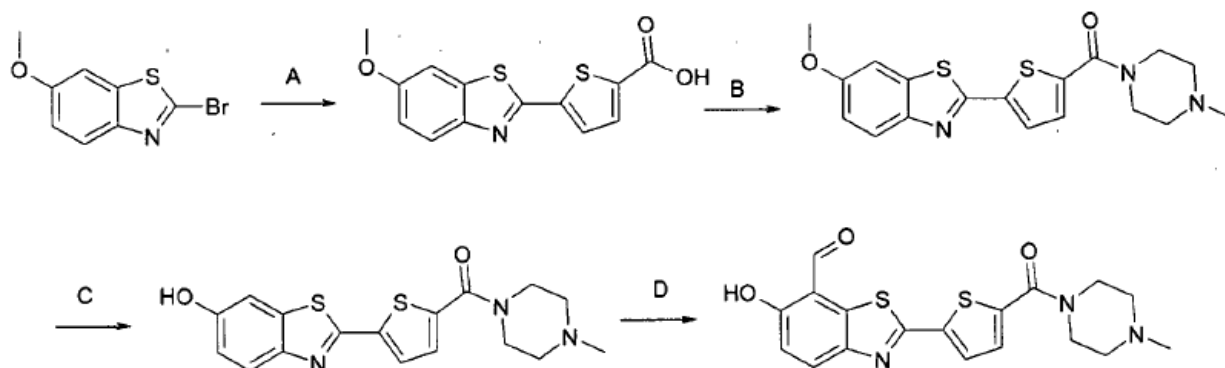
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,20 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,66 (s ancho, 1H), 3,76 (s ancho, 1H), 3,03 (s ancho, 1H), 2,80 (s ancho, 1H), 1,81 (s ancho, 1H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 1,07 - 1,35 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
28-1	28a-1		BB_LCMS01(-)	381	3.645	100	98
28-2	28a-2		BB_LCMS01(+)	382	2.479	97	95

Ejemplo comparativo 29

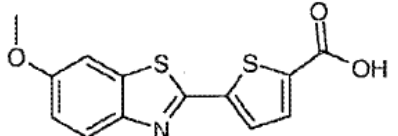
6-Hidroxi-2-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-tiofeno-2-il]-benzotiazol-7-carbaldehído



5 Paso A

Ácido 5-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-tiofeno-2-carboxílico

Se disolvieron 2-bromo-6-metoxi-benzotiazol (1,22 g, 5,00 mmol), ácido 2-carboxitiofeno-5-borónico (860 mg, 5,00 mmol), carbonato de sodio (2,65 g, 25,00 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (300 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de 80 ml de N,N-dimetilformamida y 80 ml de agua. La mezcla se agitó a 120°C en argón durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano. Una cantidad considerable de sólido blanco precipitó entre las capas y se separó por filtración y se trituró con dietil éter, proporcionando el compuesto del título (550 mg, 1,89 mmol, 38%) como un polvo blanco.

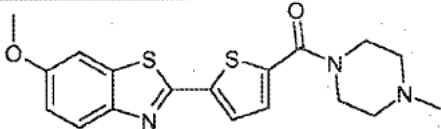
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
29a	-		BB_LCMS01(+)	292	3.490	94	n/a

Paso B

15 Ácido 5-(6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-tiofeno-2-carboxílico

Para secar tetrahidrofurano (30 ml), 1-metilpiperazina (834 µL, 756 mg, 7,56 mmol), trietilamina (1,05 ml, 762 mg, 7,56 mmol), fueron añadidos secuencialmente 5-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-tiofeno-2-carboxílico (550 mg, 1,89 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (510 mg, 3,78 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (726 mg, 3,78). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó. El residuo se suspendió en bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas

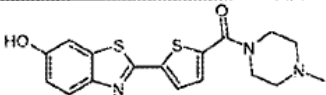
se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron y se recrystalizaron en tolueno. El compuesto del título (399 mg, 1,070 mmol, 57%) se aisló como un polvo blanco.

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
29b	29a		BB_LCMS01(+)	374	2.708	94	n/a

Paso C

5 [5-(6-Hidroxi-benzotiazol-2-il)-tiofen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

A una solución del ácido 5-(6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-tiofeno-2-carboxílico (375 mg, 1,00 mmol) en diclorometano abs. (3 ml) agitado en argón a -78°C , se añadió tribromuro de boro (769 μl , 2,00 g, 8,00 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante 1 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó a -78°C mediante la adición de metanol (0,50 ml) y la mezcla se mantuvo durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo sólido se recrystalizó con etanol, se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó para dar el compuesto del título (295 mg, 0,82 mmol, 82%) como un sólido gris.

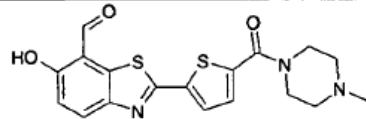
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
29c	29b		BB_LCMS01(+)	360	2.346	95	n/a

Paso D

15 6-Hidroxi-2-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-benzotiazol-7-carbaldehído

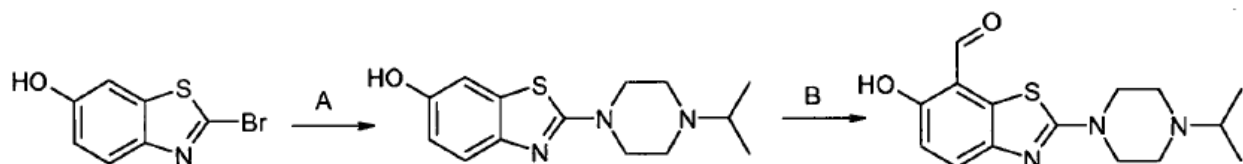
Una mezcla de [5-(6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-tiofen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (290 mg, 0,81 mmol), hexametilentetramina (453 mg, 3,23 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó en un recipiente cerrado en una atmósfera de argón a 120°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 8 por adición lenta de una solución saturada de NaHCO_3 , luego se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Después de secar (MgSO_4), filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna con ISCO sobre sílice (Kieselgel 60) usando un gradiente de cloroformo-metanol seguido de trituración con dietil éter. El compuesto del título (23 mg, 0,059 mmol, 10%) se obtuvo como un sólido naranja.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ Ppm 10,50 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 4 H), 2,34 - 2,43 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H).

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
29-1	29c		BB_LCMS01(+)	388	2.465	97	98

Ejemplo comparativo 30

6-Hidroxi-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzotiazol-7-carbaldehído

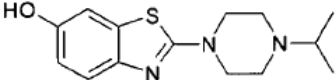
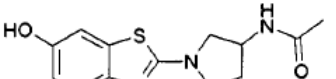
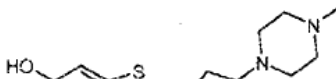


Paso A

2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-benzotiazol-6-ol

- 5 Se disolvieron 2-bromo-6-hidroxibenzotiazol (345 mg, 1,5 mmol), hidrocloreto de 1-isopropil-piperazina (271 mg, 1,65 mmol) y carbonato de potasio seco (828 mg, 6,00 mmol) en 6 ml de N,N-dimetilformamida seca. La solución parda palo resultante se agitó a 100°C durante 18 h en un vial cerrado. La mezcla de reacción se evaporó, se suspendió en 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera, luego se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60) usando cloroformo-metanol 49:1 como eluyente. El compuesto del título (76 mg, 0,27 mmol, 18%) se obtuvo como un sólido blanco.

- 10 Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
30a-1	-		BB_LCMS01(+)	278	1.345	87	n/a
30a-2	-		BB_LCMS01(+)	278	1.141	87	n/a
30a-3	-		BB_LCMS01(+)	318	0.452	93	n/a

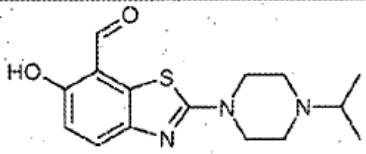
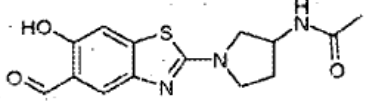
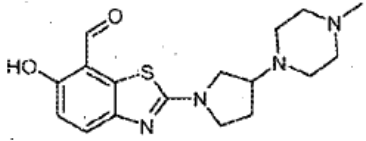
Paso B

6-Hidroxi-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzotiazol-7-carbaldehído

- 15 Se agitó una mezcla de 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzotiazol-6-ol (76 mg, 0,027 mmol), hexametilentetramina (153 mg, 1,10 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en un recipiente cerrado en atmósfera de argón a 120°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron 10 ml de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 8 mediante la adición en porciones de una solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml).
- 20 Después de secar (MgSO₄), filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (Kieselgel 60) usando cloroformo-metanol 49:1 como eluyente seguido de trituración con dietil éter y n-hexano. El compuesto del título (14 mg, 0,040 mmol, 14%) se obtuvo como un sólido amarillo.

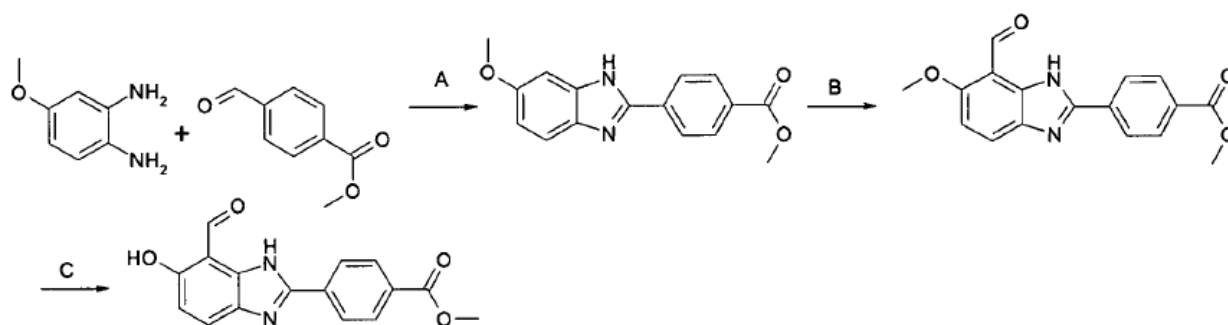
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (s ancho, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 4 H), 2,66 - 2,79 (m, 1H), 2,53 - 2,59 (m, 4 H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
30-1	30a-1		BB_LCMS01(+)	306	2.228	90	90
30-2	30a-2		BB_LCMS01(+)	306	2.629	95	95
30-3	30a-3		BB_LCMS01(+)	347	1.969	95	93

Ejemplo comparativo 31

Éster metílico del ácido 4-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico

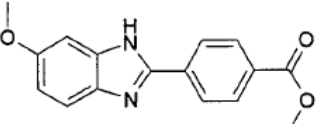
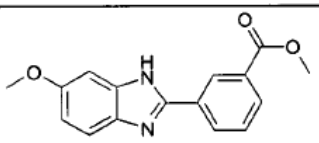


5 Paso A

Éster metílico del ácido 4-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico

4-Metoxibenceno-1,2-diamina (1,96 g, 14,2 mmol), éster metílico del ácido 4-formilbenzoico (2,33 g, 14,2 mmol) y bisulfito sódico (1,55 g, 14,9 mmol) se sometieron a reflujo en metanol (50 ml) durante 3 h, luego se evaporó a sequedad. El residuo sólido se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con. El compuesto del título (2,65 g, 9,40 mmol, 66%) se obtuvo como un sólido oscuro.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

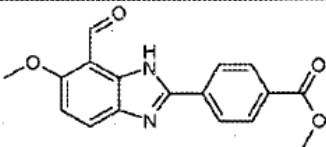
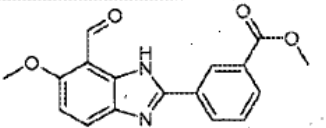
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
31a-1	-		BB_LCMS01(+)	283	2.698	99	n/a
31a-2	-		BB_LCMS01(+)	283	2.693	100	n/a

Paso B

15 Éster metílico del ácido 4-(7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico

- Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(6-metoxi-1H-benzimidazo)-2-il)-benzoico (1,50 g, 5,3 mmol), hexametilentetramina (1,50 mg, 10,60 mmol) y ácido trifluoroacético (12 ml) se agitó en un recipiente cerrado bajo una atmósfera de argón a 130°C durante 3 h. La solución marrón resultante se vertió sobre 250 ml de hielo triturado. La mezcla se extrajo con cloroformo-etanol 95:5 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (Kieselgel 60) usando cloroformo como eluyente para dar el compuesto del título (350 mg, 1,13 mmol, 21%), como cristales amarillos.

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
31b-1	31a-1		BB_LCMS01(+)	311	3.287	100	n/a
31b-2	31a-2		BB_LCMS01(+)	311	3.218	60	n/a

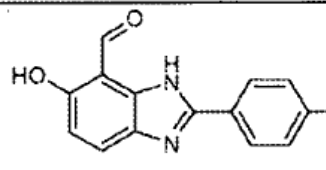
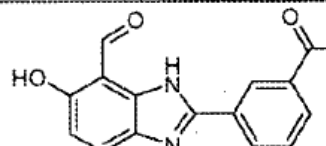
Paso C

- 10 Éster metílico del ácido 4-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico

A una solución del éster metílico del ácido 4-(7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico (650 mg, 2,1 mmol) en diclorometano abs. (30 ml) a -78°C, se añadió tribromuro de boro (1,20 ml, 3,20 g, 12,60 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h, luego durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se enfrió a -78°C y se inactivó con metanol (30 ml) seguido por la evaporación. El residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado (30 ml) y cloroformo (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El compuesto del título (360 mg, 1,22 mmol, 58%) se aisló como un sólido verde claro.

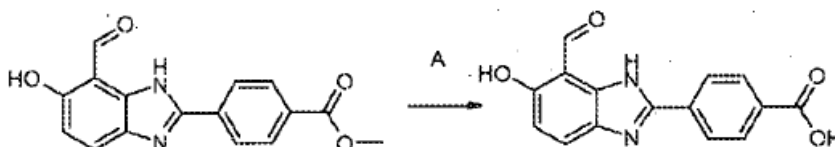
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,69 (s ancho, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
31-1	31b-1		BB_LCMS01(-)	295	3.100	98	98
31-2	31b-2		BB_LCMS01(-)	295	3.054	100	98

Ejemplo comparativo 32

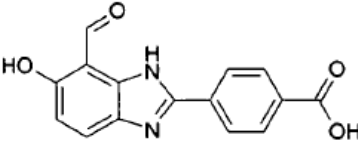
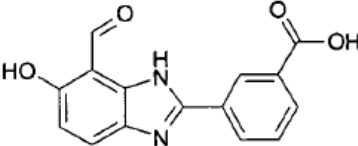
Ácido 4-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico



Se disolvió el éster metílico del ácido 4-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico (360 mg, 1,22 mmol) en una mezcla de dioxano (6 ml) y NaOH 1N (6 ml) y se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a la mitad del volumen y se acidificó con ácido acético glacial. El precipitado se recogió, se lavó con acetona y se secó. El compuesto del título (305 mg, 1,08 mmol, 89%) se aisló como un sólido marrón.

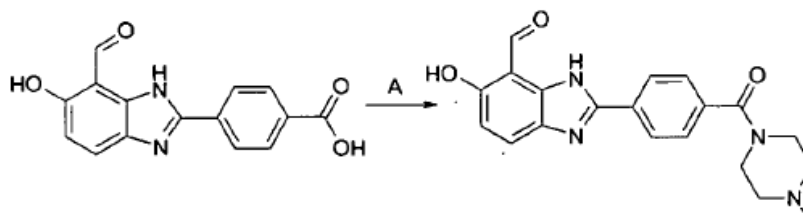
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,75 (s ancho, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se prepararon mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
32-1	31-1		BB_LCMS01(+)	283	2.636	100	98
32-2	31-2		BB_LCMS01(+)	283	2.609	100	95

Ejemplo comparativo 33

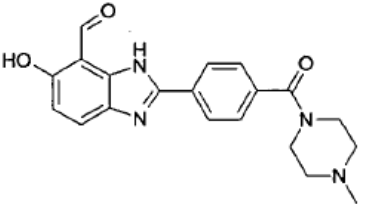
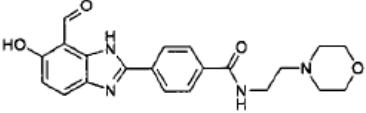
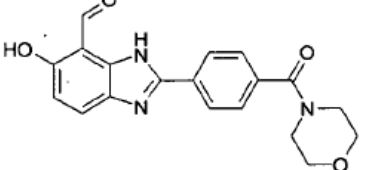
- 10 5-Hidroxi-2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-3H-benzimidazol-4-carbaldehído



- 15 Para secar tetrahidrofurano (5 ml), 1-metilpiperazina (69 μL , 63 mg, 0,62 mmol), trietilamina (196 μL , 142 mg, 1,40 mmol), se añadieron en el siguiente orden ácido 4-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-il)-benzoico (80 mg, 0,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (84 mg, 0,62 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (120 mg, 0,62). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución marrón resultante se suspendió en bicarbonato sódico saturado (60 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (Kieselgel 60), eluyendo con cloroformo-metanol 9:1. El compuesto del título (35 mg, 0,096 mmol, 34%) se aisló como un polvo blanco.

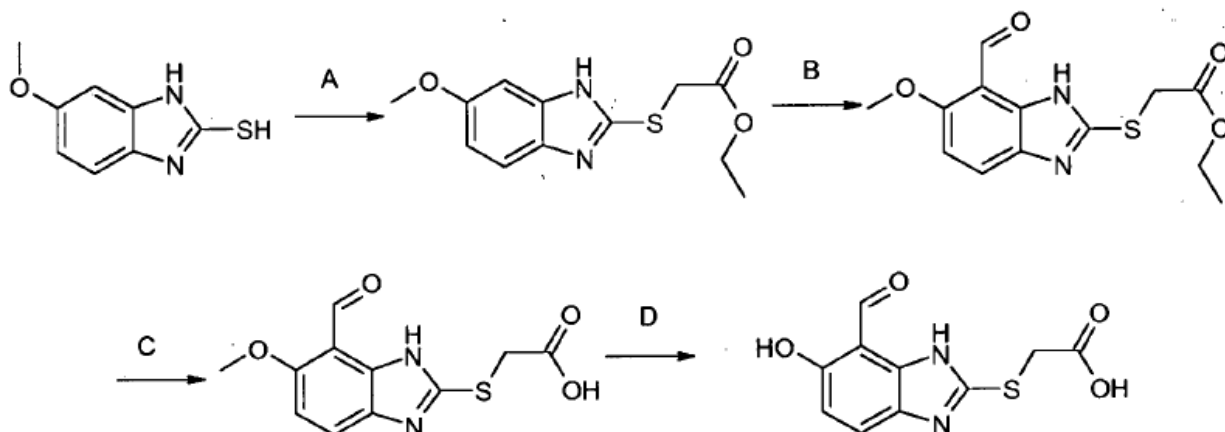
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,71 (s ancho, 1H), 10,51 (s ancho, 1H), 8,28 (s ancho, 2H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,53 (s ancho, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50 (s ancho, 4H), 2,33 (s ancho, 4H), 2,21 (s, 3H).

Los siguientes compuestos (incluido el compuesto del título) se realizaron mediante el procedimiento anterior:

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
33-1	32-1		BB_LCMS01(+)	365	2.057	100	90
33-2	32-1		BB_LCMS01(+)	395	2.261	100	80
33-3	32-1		BB_LCMS01(+)	352	2.587	100	95

Ejemplo comparativo 34

Ácido (7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético

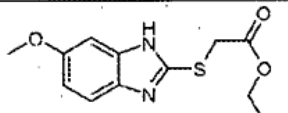


5 Paso A

Éster etílico del ácido (6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético

Se disolvió 6-metoxi-1H-benzimidazol-2-tiol (10,00 g, 55,56 mmol) en DMF (300 mL). Se añadió NaH (2,44 g, 60% p/p en aceite mineral, 61,11 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante una hora y luego se añadió éster etílico del ácido bromoacético (10,21 g, 61,11 mmol). Después de 12 h, la mezcla se evaporó y la suspensión resultante se diluyó con HCl (340 ml, 2 N) y se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó con agua y n-hexano, respectivamente. El compuesto del título (14,70 g, 99%) se aisló como un polvo amarillo palo.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 267, Rt: 2,586 min, pur: 99%

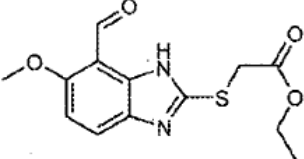
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
34a	-		BB_LCMS01(+)	267	2.586	99	n/a

Paso B

Éster etílico del ácido (7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético

5 Una mezcla del éster etílico del ácido (6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético (14,70 g, 55,26 mmol), hexametilentetramina (15,47 g, 100,53 mmol) y ácido trifluoroacético (61 ml) se agitó bajo atmósfera de argón a 120°C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (950 ml). Esta mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El compuesto del título (1,432 g, 4,87 mmol, 9%) se obtuvo por cromatografía en columna en 2 etapas consecutivas seguido de trituración con dietil éter.

LCMS/BB_LCMS01 (+):M + 1 = 295, Rt: 3,084 min, pur: 97%

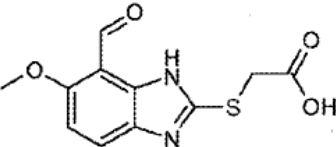
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
34b	34a		BB_LCMS01(+)	295	3.084	97	n/a

Paso C

Éster etílico del ácido (7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético

15 Se disolvió el éster etílico del ácido (7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético (1,432 g, 4,87 mmol) en una mezcla de 19,5 ml de hidróxido sódico 1N y 15 ml de dioxano. La solución se agitó a 50°C durante 2 h, se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 3,5 mediante la adición gota a gota de HCl 6N, manteniendo la temperatura a 0°C. El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con agua helada y se secó. El compuesto del título (1,10 g, 4,15 mmol, 85%) se aisló como un polvo amarillo.

LCMS/BB_LCMS01 (-):M + 1 = 265, Rt: 2,390 min, pur: 100%

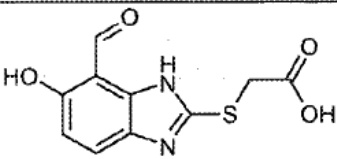
Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
34c	34b		BB_LCMS01(+)	267	2.384	100	n/a

Paso D

Ácido (7-formil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético

25 A una solución del éster etílico del ácido (7-formil-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-acético (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano abs. (40 ml) se agitó en argón a -78°C, se añadió tribromuro de boro (723 µl, 1,88 g, 7,52 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió una porción adicional de tribromuro de boro (723 µl, 1,88 g, 7,52 mmol) a -78°C y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por adición lenta de 120 ml de agua. La mezcla se evaporó a sequedad, se suspendió en acetato de etilo hirviendo y el sólido se separó por filtración. El filtrado se evaporó y se trituró con dietil éter. El compuesto del título (220 mg, 0,87 mmol, 46%) se obtuvo como un polvo de color naranja claro.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,64 (s ancho, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).

Ejemplo	Preparado a partir de	Estructura	Método LCMS	Ión LCMS	Rt LCMS (min)	pureza LCMS (%)	pureza RMN (%)
34-1	34c		BB_LCMS01(+)	253	1.977	92	95

Ejemplo 35

Ensayo IRE-1α

5 Una proteína de fusión que comprende glutatión S transferasa (GST) y IRE-1α humano (GST-IRE-1α), obtenida a partir de 500 ml de cultivo de células de insecto infectadas con baculovirus, se puede utilizar para medir la actividad de IRE-1α in vitro.

10 Se añaden cinco μl de una mezcla de reacción que comprende 1X tampón de reacción (el tampón de reacción 5X es Hepes 100 mM, pH 7,5, KOAc 250 mM, MgCl₂ 2,5 mM), DTT 3 mM y agua de polietilenglicol al 0,4% a cada pocillo de placas de 384 pocillos. Se añaden veinticinco nanolitros de una solución de compuesto de ensayo 1 mM a los pocillos de ensayo. Tres μl de una preparación de IRE-1α de 128 ng/ml se añaden a cada pocillo de ensayo y a los pocillos de control positivos (concentración final 5,82 ng/pocillo). Los pocillos de control negativo contienen solo la mezcla de reacción y el compuesto de ensayo.

15 Después de centrifugar las placas a 1200 rpm durante 30 segundos, se añaden a cada pocillo de una placa de control 3 μl de un sustrato de stem-loop de ARNm de mini-XBP-1 humano de IRE-1α 5'-CAGUCCGCAGCACUG-3' (SEQ ID NO:1), marcados con el colorante fluorescente Cy5 en el extremo 5' y el inactivador Black Hole 2 (BH2) en el extremo 3'. Las placas se centrifugan a 1200 rpm durante 30 segundos. Las concentraciones finales para el ensayo son: sustrato IRE-1α 63 nM, 5,82 ng de proteína IRE-1α y el compuesto de ensayo 2,5 μM.

20 Las placas se cubren con tapas y se incuban durante una hora a 30°C. Las placas se transfieren después a un lector de microplacas AC QUEST™. Los datos se analizan utilizando un software de análisis de datos, y se calcula el porcentaje de actividad de IRE-1α.

Ejemplo 36

Determinación de la IC₅₀ para la inhibición de IRE-1α

Se midió como se describe en el Ejemplo 35 la IC₅₀ para detectar la inhibición de IRE-1α de los compuestos identificados en la Tabla 1.

Ejemplo 37

Ensayos de selectividad quinasas

Los compuestos se analizan en cuanto a su capacidad para inhibir 86 quinasas diferentes a una concentración de 10 μM. Los resultados de los ensayos demuestran que estos compuestos son selectivos para IRE-1α.

Ejemplo 38

Ensayos basados en células

35 Se incubaron células MM.1 de mieloma humano con un compuesto durante 1,25 horas antes de someter a estrés a las células con ditiotreitól 2 mM (DTT). Después de 45 minutos adicionales (2 horas en total) con compuesto y DTT, las células se cosechan con TRIZOL® (una solución monofásica de fenol e isotiocianato de guanidina), y el ARN total se prepara según las indicaciones del fabricante (Invitrogen). El XBP-1 humano se amplifica por RT-PCR con los siguientes cebadores, que flanquean el intrón no convencional de 26 bases escindido por IRE-1α:

CCTGGTTGCTGAAGAGGAGG (SEQ ID NO:2) (directo) y

CCATGGGGAGATGTTCTGGAG (SEQ ID NO:3) (inverso).

40 En las células no sometidas a estrés, IRE-1α es inactiva y, por lo tanto, el intrón de 26 bases se deja en el ARNm de XBP-1. La RT-PCR de las células no estresadas (U) genera la banda superior. Cuando las células están estresadas (S) con el agente de estrés DTT del retículo endoplasmático (RE), la IRE-1α se activa debido a la acumulación de proteína desnaturalizada y el producto de RT-PCR resultante es 26 pares de bases más corto. Cantidades crecientes del compuesto bloque XBP-1 mediado por IRE-1 α que se corta y empalma como se demuestra por un

cambio de una banda inferior a una banda superior. La potencia del compuesto refleja SAR en el ensayo enzimático *in vitro*.

Determinación de la EC₅₀ celular para inhibidores de IRE-1α

Los compuestos que pasan los ensayos de especificidad se analizan para detectar la EC₅₀ celular utilizando el corte y empalme de XBP-1 endógeno en células de mieloma. XBP-1 se regula mediante la escisión de un intrón de 26 nucleótidos a partir del ARNm de XBP-1 mediante la actividad de endorribonucleasa altamente específica de IRE-1α. Este evento de corte y empalme induce un desplazamiento del marco en el ORF del extremo C-terminal de XBP-1, que conduce a la traducción del factor de transcripción activo de 54 kD más grande en lugar de la forma inactiva de 33 kD. Este evento de corte y empalme se utiliza para medir la actividad de IRE-1α en el ARNm de XBP-1 en células y tejidos.

En pocas palabras, los compuestos se incuban en presencia o ausencia de un agente de estrés del RE (por ejemplo, DTT) y la relación de XBP-1u (sin corte y empalme) frente a XBP-1 (con corte y empalme) se cuantifica mediante RT-PCR. La ED₅₀ se determina como el 50% de XBP-1s para el total de niveles de XBP-1. Los compuestos que tienen CE₅₀ igual o inferior a 10 μM se usan en ensayos de apoptosis estándar, que incluyen la tinción con anexina V y CASPASE-GLO®.

Los ensayos de proliferación que usan líneas celulares de mieloma (U266, RPMI8226 y MM.1s) se usan para determinar la ED₅₀. Los compuestos se usan como agentes individuales y en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos. Los compuestos inhibidores de IRE-1α inhiben la proliferación de células de mieloma RPMI8226, que tienen activación endógena de la ruta y se inducen adicionalmente mediante la adición de bortezomib. Cuando se utiliza un compuesto inhibidor de IRE-1α en combinación con MG-132, se observa un aumento de la apoptosis en células U266 de mieloma.

Ejemplo 39

Modelo Animal/Estudios de Validación Preclínica

La estrategia de validación preclínica emplea un conjunto de modelos animales que representan tejidos normales bajo estrés químico y xenogramas de mieloma múltiple. El modelo animal normal se emplea como un modelo sustituto donde la actividad de los compuestos sobre la diana y relacionada con la dosis de los compuestos puede confirmarse en tejidos sensibles a agentes inductores de UPR estándar, tales como la tunicamicina (Wu et al., Dev Cell. 2007 Sep; 13 (1d): 351-64). Los tejidos normales de ratón no están bajo estrés de RE y, por lo tanto, el ARNm de XBP-1 permanece como la forma inactiva, no empalmada. Tras la inducción con tunicamicina, los tejidos inducen el corte y empalme del ARNm de XBP-1 activo, y esta actividad es suprimida por los inhibidores de IRE-1α. Este modelo de animal con estrés RE en la diana es una herramienta útil de detección y farmacocinética inicial.

La producción de anticuerpos se evalúa en un segundo modelo sustituto. Sin embargo, en los modelos basados en células, se ha demostrado que los inhibidores de IRE-1α inhiben potentemente la producción de anticuerpos.

Los estudios de eficacia final se realizan en modelos de xenoinjerto de mieloma, como se describe a continuación.

Ejemplo 40

Modelo de eficacia de xenoinjerto RPMI8226

Ratones SCID son evaluados por su capacidad de ayudar a la implantación de células tumorales deseadas en provecho del desarrollo y la caracterización de modelos. A los ratones se les inyecta por vía intravenosa (5) o se les implanta por vía subcutánea (SC) o por vía intraperitoneal (IP). Para generar un modelo animal relevante que imite la enfermedad humana, es deseable que se evalúen los tres enfoques para detectar las mejores tasas de implantación y progresión relevante de la enfermedad, como es bien conocido en la técnica. Las inyecciones SC proporcionan una manera fácil de medir el crecimiento y la eficacia del tumor, y las inyecciones IV e IP representan un modelo fisiológicamente más relevante de la diseminación tumoral humana. Las inyecciones de SC se administran principalmente en una extremidad, mientras que las inyecciones IV se administran en la vena de la cola. Los ratones se refrenan manualmente para las inyecciones de SC e IP, y se utiliza un dispositivo de restricción de ratón Broome para las inyecciones intravenosas.

Ejemplo 41

Evaluación de compuestos inhibidores de IRE-1α en un modelo de eficacia de xenoinjerto

Se implantan ratones SCID con células tumorales (células de mieloma humano RPMI8226) a través de vías IP, IV o SC en base a los resultados de los estudios de desarrollo del modelo de xenoinjerto (anterior). Los ratones se tratan con un compuesto o se tratan de manera simulada (vehículo) por un período de hasta 4-5 semanas. La administración del compuesto puede ser a través de las vías IV, IP, PO o SC. En algunos casos, la tunicamicina se administra por inyección IP para estimular el estrés en el animal. Este estrés imita el estrés que puede sufrir un animal durante los tiempos de crecimiento tumoral. La inyección de tunicamicina imita el crecimiento tumoral durante

tiempos de estrés y permite la evaluación de biomarcadores que indican la efectividad de un compuesto (como el corte y empalme de XBP-1) mediante RT-PCR, inmunohistoquímica o transferencias de Western.

Se controla el crecimiento tumoral, la regresión y la salud general de los ratones. Los tumores se recogen y caracterizan por inmunohistoquímica y/o análisis FACS. El crecimiento tumoral se mide con pinzas, ultrasonido o mediante lavado abdominal. Los biomarcadores en la sangre o el tumor pueden evaluarse (principalmente el corte y empalme de XBP-1).

En algunos experimentos, se recogen muestras de sangre en diversos momentos durante la dosificación (es decir, el día 1 o la semana 4, etc.) para evaluar el perfil farmacocinético. Los puntos temporales de la recolección de sangre varían según las propiedades farmacocinéticas del medicamento que se prueba. El volumen de la muestra de sangre es de 100 microlitros por punto de tiempo, y a los ratones se les extrae sangre dos veces después de la administración del fármaco en un período de 24 horas a través de un seno retroorbital. Si se utiliza el mismo ratón, se toman muestras de sangre de cada ojo durante 24 horas.

Las células tumorales se cultivan e inyectan IP, IV (vena de la cola) o SC (extremidad) en el ratón usando una aguja 21G en un volumen de aproximadamente 100 µL. Los ratones se tratan con compuestos o vehículo solo como control por vía IV, IP, SC o PO 5 días a la semana hasta y durante de 4 a 5 semanas. La sangre se recoge a través de una extracción de sangre retroorbital (100 µl) en 2 puntos de tiempo (ojos diferentes). El punto final del estudio depende de la salud general de los ratones: mientras que los ratones se sacrifican al final de las 4-5 semanas en la mayoría de los estudios, los ratones se mantienen hasta el día 40 en unos pocos estudios si su salud general lo permite. La razón para mantener los estudios durante 40 días es determinar si los compuestos evaluados tienen un efecto a largo plazo sobre la inhibición del crecimiento tumoral. La eutanasia de ratones en los que se observa regresión tumoral dependerá del diseño experimental. En el modo de selección, el experimento terminará cuando los tumores en el grupo control/no tratado alcancen 1,5 cm, estén ulcerados o cuando se observe una pérdida de motilidad en ese grupo. En los experimentos de seguimiento, los ratones en los que se observa una regresión tumoral pueden mantenerse durante más tiempo, hasta que muestren signos de crecimiento tumoral de mala salud.

La dosificación terapéutica con bortezomib 0,75 mg/kg IV dos veces a la semana de ratones SCID que portan xenoinjertos tumorales de mieloma humano RPMI8226 dio como resultado la supresión del crecimiento tumoral. Sin embargo, después del cese de la terapia con bortezomib, los tumores a menudo reaparecían y crecían en grandes masas. Por lo tanto, los ratones se tratarán en combinación tanto con bortezomib (como se indica) como dos veces al día con 10-60 mg/kg de inhibidores de IRE-1α/XBP-1, como el compuesto 17-1 por administración oral, IP o IV. Se identifican compuestos que reducen la incidencia de recurrencia tumoral.

Ejemplo 42

Terapias de combinación

La forma de corte y empalme de XBP-1, como homodímero y heterodímero con ATF-6, regula transcripcionalmente los genes implicados en la adaptación al estrés RE (Wu et al., Dev Cell. 2007 Sep; 13 (1d):351-64). Muchos de estas dianas en sentido descendente son chaperones principales, co-chaperones y componentes ERAD de RE. Los chaperones, tales como GRP78 y GRP94, son proteínas estables y de larga vida con semividas del orden de días (Wu et al., Dev Cell. 2007 Sep; 13 (1d):351-64). Por lo tanto, el tratamiento del cáncer con un inhibidor de IRE-1α/XBP-1 puede requerir hasta 5 a 6 días de tratamiento en cada ciclo.

En algunas realizaciones, la terapia de combinación administrada en ciclos tales como con inhibidores del proteosoma implica administrar al paciente 2 días de pretratamiento con inhibidor de IRE-1α/XBP-1 y luego simultáneamente con el agente quimioterapéutico hasta que se logra un efecto farmacodinámico (típicamente 24 horas después de la infusión de bortezomib). Bortezomib generalmente se administra en ciclos de tres semanas, cada 1, 4, 8 y 11 días (de 21). La dosificación es de 1,3 mg/m² por administración intravenosa. Los inhibidores de IRE-1α/XBP-1 se pueden administrar 2 días antes y 24 horas después de la infusión de bortezomib a razón de 10 a 100 mg/kg por vía IV u oral una, dos o tres veces al día dependiendo de la relación PK/PD.

Se puede emplear un protocolo similar con inhibidores de Hsp90 y/o HDAC. Alternativamente, ambos agentes se administran simultáneamente durante la duración de cada ciclo dependiendo de la relación PK/PD del inhibidor. Los inhibidores de IRE-1α/XBP-1 pueden administrarse a pacientes con cáncer de mama en combinación con tamoxifeno (Gomez et al., FASEB J. 2007 Dec; 21 (2):4013-27) o en combinación con Sorafinib a otros cánceres incluyendo carcinoma renal y carcinoma hepatocelular (Rahmani et al., Mol Cell Biol. 2007 Aug; 27 (15):5499 - 513).

En general, debido a que muchos inhibidores de cinasas a menudo no son selectivos en su cinasa diana y con frecuencia afectan a muchas cinasas adicionales; pueden causar estrés celular no específico que puede activar el UPR. Por lo tanto, los enfoques de combinación pueden ser útiles usando inhibidores de IRE-1α/XBP-1 como agentes sensibilizantes.

Ejemplo 43

Inhibición de la degradación dirigida a RIDD

a. Procedimientos experimentales

Cultivo celular. Se cultivaron células RPMI 8226 en cultivo en monocapa usando medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de ternera fetal al 10% (FCS) a 37°C y 5% de CO₂. Los compuestos se mantuvieron como disolución madre de 10 mM en DMSO a -20°C y se diluyeron en medio a 10 µM. La taspigargina (Tg) se resuspendió en DMSO y se diluyó en medio.

RT-qPCR. Los procedimientos para medir los ARNs de XBP-1s y XBP-1u se han descrito previamente (Volkman et al., J. Biol. Chem. 286, 12743-55, 2011). Brevemente, el ARN total se recogió de células o tejido usando TRIZOL® (Invitrogen) de acuerdo con los procedimientos del fabricante. Después de la precipitación con etanol y la resuspensión del ARN, se usó RIBOGREEN® (Invitrogen) para cuantificar el rendimiento y normalizar la concentración de ARN en el tubo fuente que contiene el ARN aislado. La RT-PCR se realizó mediante cebado de oligo dT, SUPERSRIPT® II (Invitrogen) y la transcripción inversa utilizando el kit AMPLITAQ GOLD® (Applied Biosystems) de acuerdo con los protocolos del fabricante. Los cebadores para XBP-1 humano fueron:

5'-CCTGGTTGCTGAAGAGGAGG-3' (directo, SEQ ID NO:2) y

5'-CCATGGGGAGATGTTCTGGAG-3' (inverso, SEQ ID NO:3).

Todos los oligos de ADN se compraron de IDT DNA Technologies. Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en un termociclador Bio-Rad PTC-100® de 96 pocillos; calentando a 94°C durante 30 segundos, hibridado a 58°C durante 30 segundos polimerizando a 72°C durante 30 segundos durante 35 ciclos.

Se usaron las mismas preparaciones de ARN para evaluar los niveles de CD59 y Blos1 por RT-qPCR. Los cebadores CD59 y la sonda y las secuencias de cebador fueron:

CD59 224s: CCAGTTGGTGTAGGAGTTGAGACC (SEQ ID NO:4);

CD59 354a: AGGCTATGACCTGAATGGCAGA (SEQ ID NO:5); y

CD59ap: CAGCCAGGACGAGCAGCAGCCCCG (SEQ ID NO:6).

Las sondas Blos1 estaban disponibles comercialmente en Applied Biosciences (Hs00155241_m1).

b. Resultados

Se observaron bajos niveles de activación de IRE-1α en células de plasmacitoma RPMI 8226 humanas no estresadas como se demuestra por las pequeñas cantidades de XBP-1 en relación con XBP-1u (figura 1). El tratamiento de células RPMI durante 2 horas con Thapsigargin 300 nM (Tg) indujo la conversión casi completa de XBP-1u a XBP-1s y el compuesto 10 µM inhibió a éste completamente (Fig. 1). Cuando se añadió el compuesto B en combinación con Tg durante las 2, 4, 6, 8, 16 y 24 horas, se observó la inhibición completa de XBP-1 con la repoblación de XBP-1u. Las muestras de ARN de este experimento se sometieron a RT-qPCR usando cebadores específicos para CD59 y Blos1. La inhibición de la degradación dirigida a RIDD de Blos1 (Hollien, 2009) y CD59 (Oikawa, 2007) se observó mediante RT-qPCR. (Figura 2).

Ejemplo 44

Medición de la inhibición del corte y empalme de XBP-1 en hígados y riñones de ratones CB17 SCID en respuesta a tunicamicina y tratamiento posterior con un inhibidor de IRE-1α

Se trataron ratones CB17 SCID con 1 mg/kg de tunicamicina por inyección intraperitoneal (IP) en el tiempo 0 (T = 0). Dos horas después, se administró el compuesto A formulado en 10% de hidroxibeta-propil ciclodextrano HBPCD por inyección IP. Las dosis fueron 50 mg/kg, 25 mg/kg y 10 mg/kg (4 ratones en cada grupo). Los ratones se sacrificaron dos horas más tarde (4 horas desde T = 0), y los órganos designados se recogieron (Figura 3A).

El análisis por RT-PCR se realizó usando cebadores XBP-1 específicos murinos a partir del ARN total recogido de órganos especificados. Los resultados se muestran en la Figura 4B. La tunicamicina sola induce el empalme de XBP-1 (XBP-1s) con respecto a los ratones tratados con PBS. La respuesta a la dosis para la inhibición de la diana (XBP-1s) puede observarse con dosis crecientes de IP administrado del compuesto A tanto en el hígado como en el riñón. Cada carril representa un ratón individual donde se recuperaba el ARN y se realizaba la RT-PCR. El método de extracción del ARN y análisis de RT-PCR se describe en Volkman et al., J. Biol. Chem. 286, 12743-55, 2011.

El experimento se repitió usando administración intravenosa (IV) del compuesto A (50 mg/kg, 25 mg/kg y 10 mg/kg) y administración oral del compuesto A (100 mg/kg, 50 mg/kg o 25 mg/kg). Los resultados se muestran en las Figuras 4A y 4B, respectivamente.

Ejemplo 45

Inhibición del corte y empalme de XBP-1 en los tumores de células de mieloma humano RPMI 8226 en ratones SCID que llevan un tumor por administración intraperitoneal de un inhibidor de IRE-1 α

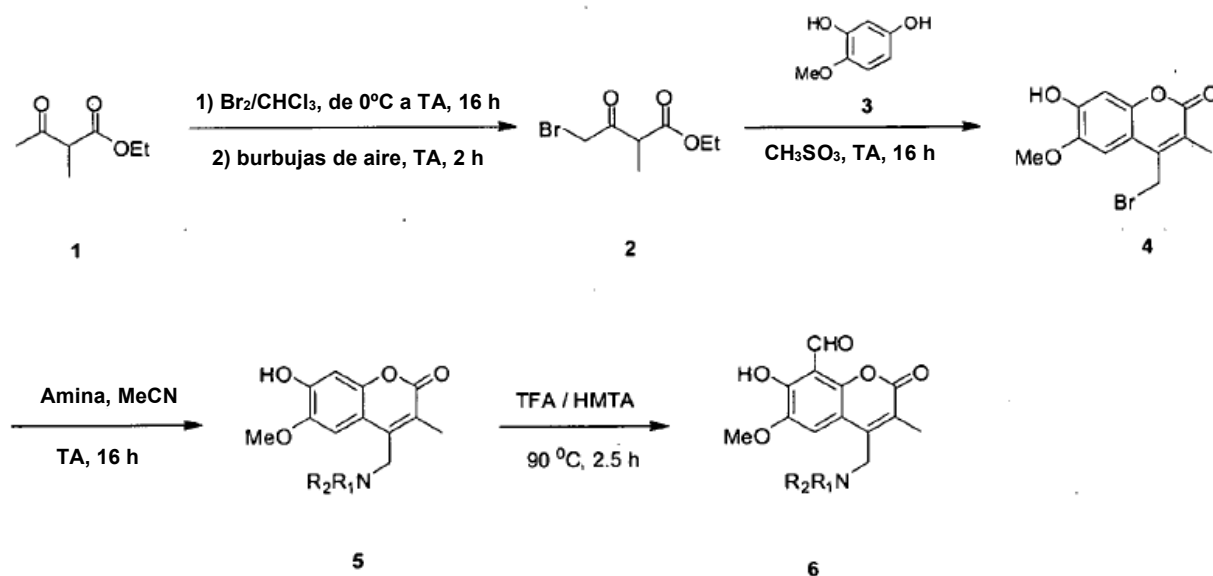
A los ratones se les implantaron, por vía subcutánea, 10^7 células RPMI8226 el día 0. Después de 32 días de crecimiento del tumor, los ratones se trataron con 100 mg/kg del compuesto B por administración IP. Después de 3, 6 y 24 horas de exposición, se recogieron los tumores y se preparó el ARN (Figura 5A). La amplificación por RT-PCR de XBP-1 se realizó usando cebadores específicos humanos (Volkman et al., J. Biol. Chem. 286, 12743-55, 2011) y el empalme se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa. Se analizaron tres tumores para cada uno de los puntos de tiempo frente a 3 tumores no tratados y 2 tumores tratados con vehículo (Figura 5B). Se observó una inhibición de la diana para los 3 puntos de tiempo hasta 24 horas cuando se comparó con los niveles de empalme endógeno en los grupos de control.

Ejemplo 46

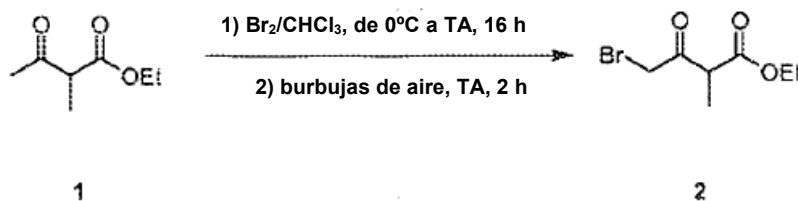
Inhibición del corte y empalme de XBP-1 en los tumores de células de mieloma humano RPMI 8226 en ratones SCID portadores de tumores mediante dosificación oral con un inhibidor de IRE-1 α

A los ratones se les implantaron 10^7 células RPMI8226 por vía subcutánea en el día 0. Después de 28 días de crecimiento tumoral, los ratones se trataron con 200 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto Y por dosificación oral. Después de 4 horas de exposición, los tumores se recogieron y se preparó el ARN (Figura 6A). La amplificación por RT-PCR de XBP-1 se realizó usando cebadores específicos humanos (Volkman et al., J. Biol. Chem. 286, 12743-55, 2011) y el empalme se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa. Se analizaron cuatro tumores para cada grupo de dosis frente a 4 tumores de control no tratados (Figura 6B). La inhibición de la diana se observó para los 3 grupos de dosis más alta: 200, 100 y 50 mg/kg, mientras que el grupo de dosis más baja, 25 mg/kg, fue comparable a los niveles de empalme endógeno en el grupo de control.

Ejemplo comparativo 47

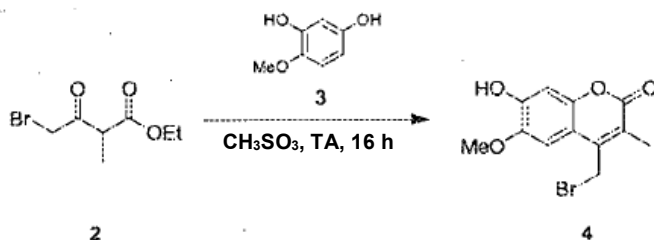


Síntesis de 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo



La solución de Br₂ (58,0 g, 364,5 mmol) en CHCl₃ (50 mL) se añadió gota a gota a la solución del compuesto 1 (50,0 g, 347,2 mmol) en CHCl₃ (320 mL) a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 16 h. Se burbujó aire a la mezcla de reacción a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con solución Na₂SO₃ sat. (150 ml) y salmuera (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, proporcionó el compuesto bruto 2 (50 g) como un aceite amarillo claro sin purificación adicional. El producto bruto se almacenó en nevera por debajo de 0°C.

Síntesis de 4-(bromometil)-7-hidroxi-6-metoxi-3-metil-2H-cromen-2-ona



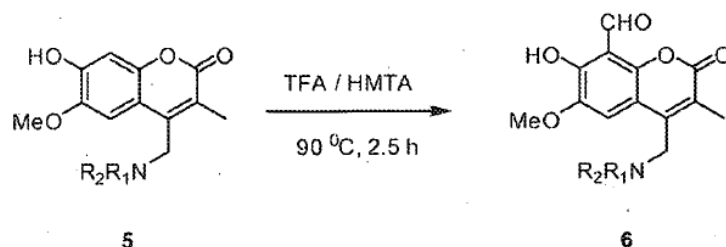
- 5 El compuesto 2 (19,0 g, 85,71 mmol) y el compuesto 3 (10,0 g, 71,42 mmol) se añadieron a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se vertió en agua helada (300 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). El EA combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1), proporcionó 5,6 g del compuesto bruto 4. Después se trituro el producto bruto con EA, se obtuvo el compuesto 4 (2,5 g, 9,7%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 5

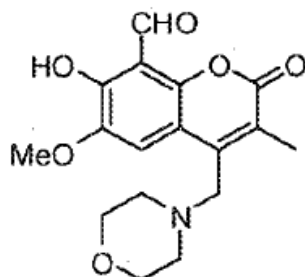


- 10 Se añadió el compuesto 4 (1 eq) a MeCN. La solución de amina (2,5 eq) en MeCN se añadió gota a gota a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con H_2O , se extrajo con DCM. El DCM combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, dio el compuesto bruto 5 sin purificación adicional.

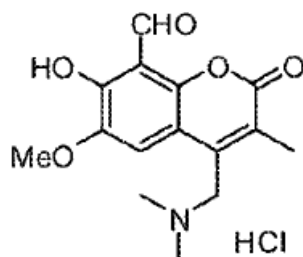
Síntesis del Compuesto 6



- 15 Se añadieron a TFA el Compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4 eq). La mezcla se calentó a 90°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto 6.



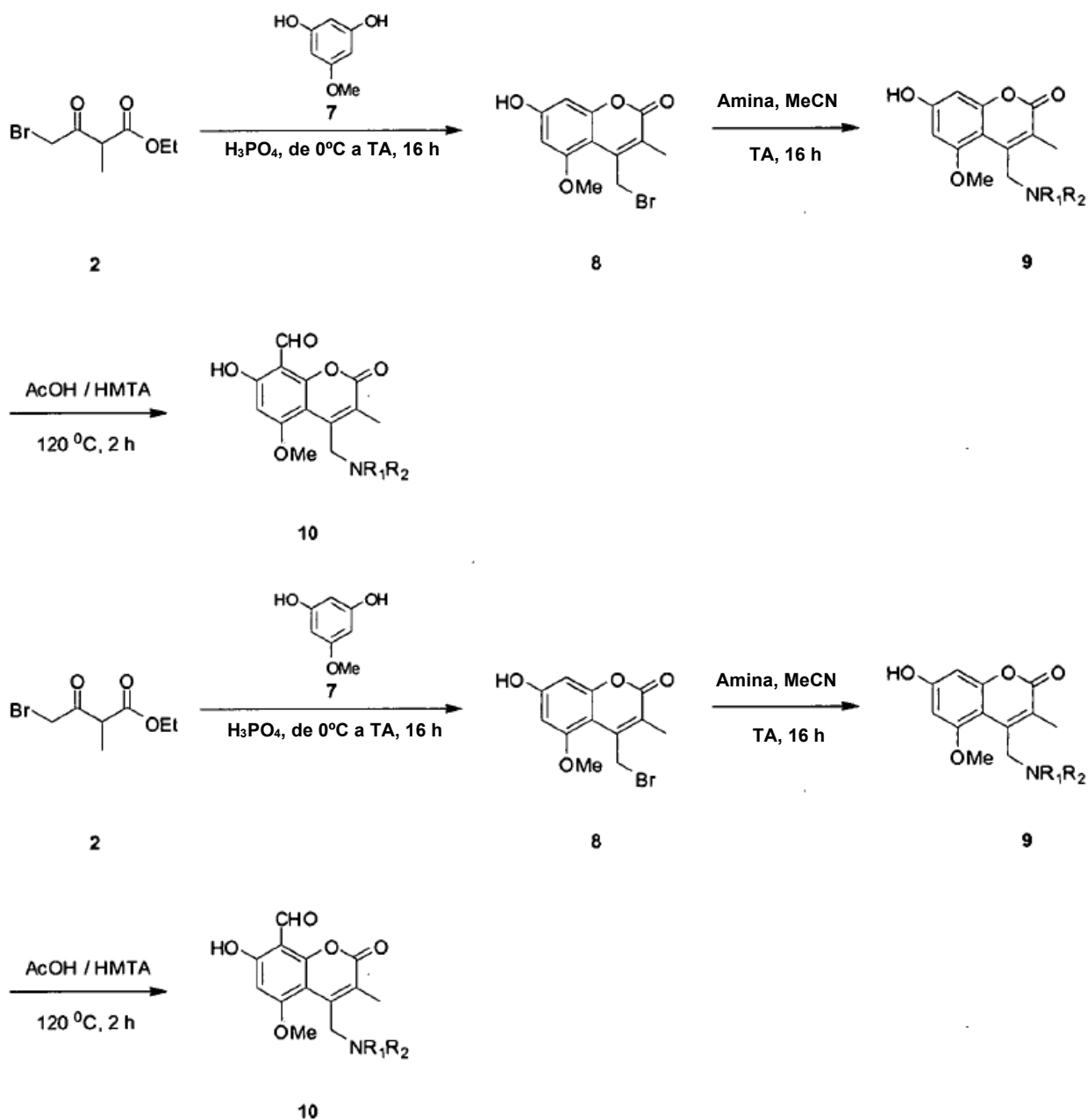
- 20 7-Hidroxi-6-metoxi-3-metil-4-(morfolinometil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior con un rendimiento del 45,7%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,43 (s, 1H, OH), 10,59 (s, 1H, CHO), 7,75 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, ArOCH_3), 3,68-3,66 (m, 6H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,26 (s, 3H, CH_3), MS [ESI, MH^+]: 334,1



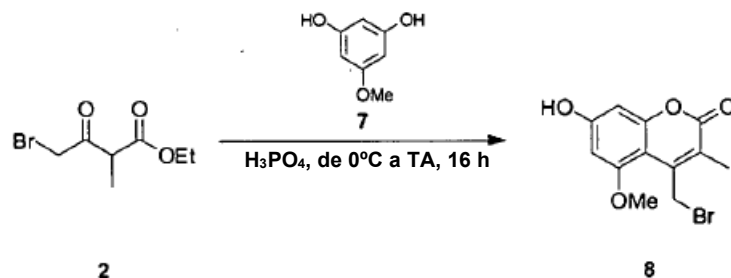
Se obtuvo hidrócloruro de 4-((dimetilamino)metil)-7-hidroxi-6-metoxi-3-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior con un rendimiento del 22%. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H, CHO), 7,58 (s, 1H, ArH), 4,68 (s, 2H, NCH₂), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 2,86 (s, 6H, 2CH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 292,1

5

Ejemplo comparativo 48

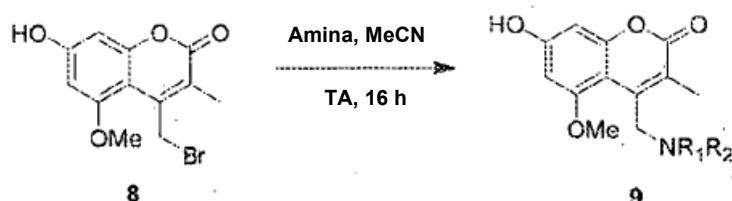


Síntesis de 4-(bromometil)-7-hidroxi-5-metoxi-3-metil-2H-cromen-2-ona



5 El Compuesto 2 (38,0 g, 171,1 mmol) se añadió gota a gota a la solución del compuesto 7 (20,0 g, 142,8 mmol) en H_3PO_4 (200 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 16 h, luego se vertió en agua con hielo (500 ml) y se extrajo con EA (200 ml x 3). El EA combinado se lavó con NaHCO_3 sat., se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1), luego se lavó con DCM, proporcionó 4-(bromometil)-7-hidroxi-5-metoxi-3-metil-2H-cromen-2-ona bruto (8 g, 55% de pureza) sin purificación adicional.

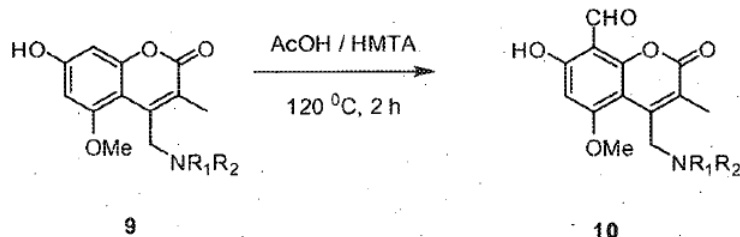
Síntesis del Compuesto 9



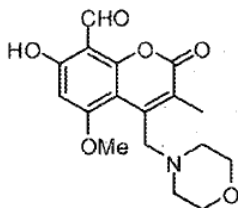
10 El Compuesto 8 (1 eq) se añadió a MeCN. La solución de amina (2,5 eq) en MeCN se añadió gota a gota a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió HCl al residuo, se agitó durante 15 minutos. El material no disuelto se eliminó por filtración. El filtro se lavó con DCM, luego se alcalinizó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con DCM. El DCM combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y dio el compuesto 9 en forma de un sólido verde claro.

15

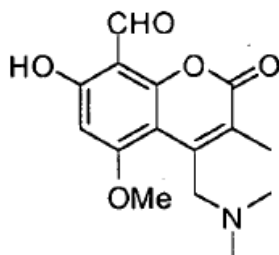
Síntesis del Compuesto 10:



20 Se añadieron el Compuesto 9 (1 eq) y HMTA (4 eq) a AcOH. La mezcla se calentó a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC preparativa y preparación de TLC, proporcionó el compuesto 10 como un sólido amarillo.

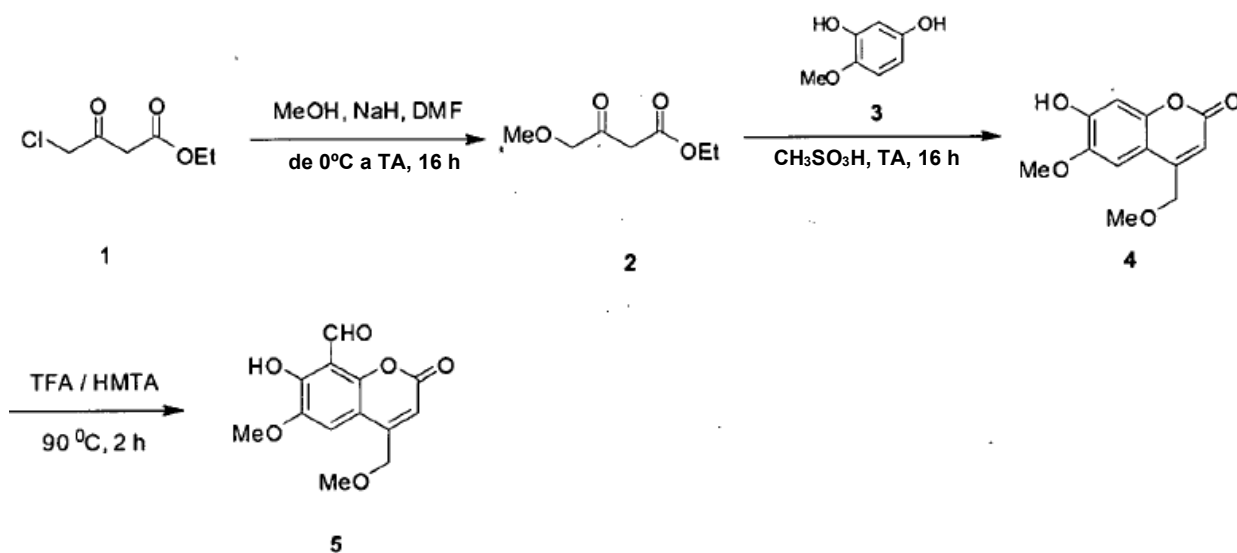


25 7-Hidroxi-5-metoxi-3-metil-4-(morfolinometil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo por el procedimiento anterior, en rendimiento, 19,6%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,57 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, CHO), 6,30 (s, 1H, ArH), 3,94 (s, 3H, ArOCH_3), 3,83 (s, 2H, CH_2), 3,61 (ancho, 4H, 2CH_2), 2,48 (ancho, 4H, 2CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 334,1.

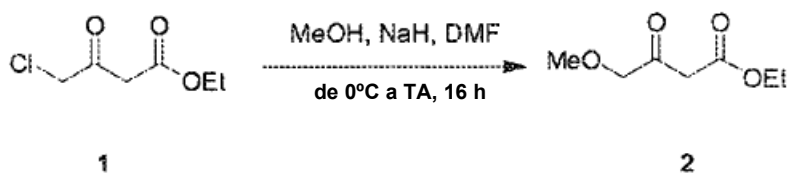


Se obtuvo 4-((dimetilamino)metil)-7-hidroxi-5-metoxi-3-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior con un rendimiento del 20%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,54 (ancho, 1H, OH), 10,40 (s, 1H, CHO), 6,30 (s, 1H, ArH), 3,99 (s, 3H, ArOCH_3), 3,78 (s, 2H, CH_2), 2,29 (s, 6H, 2 CH_3), 2,24 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 292,1.

Ejemplo comparativo 49

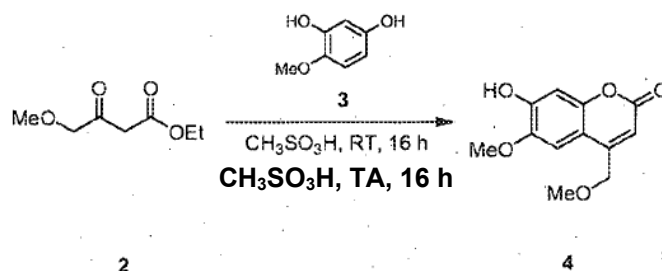


Síntesis de 4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo



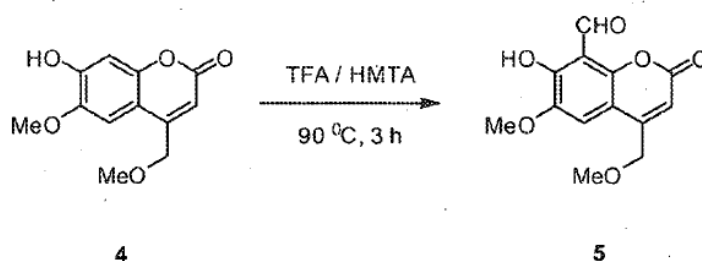
- 10 Se suspendió NaH (7,71 g, 192,7 mmol) en DMF (110 ml). La solución de MeOH (2,64 g, 82,5 mmol) en DMF (55 ml) se añadió gota a gota a 0°C. Después de eso, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución del compuesto 1 (9,54 g, 57,9 mmol) en DMF (55 ml) se añadió gota a gota a 0°C, luego la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (400 ml) y se extrajo con MTBE (250 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (200 ml x 5), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) proporcionó 4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo (1,4 g, 15,1%) como un aceite amarillo claro.
- 15

Síntesis de 7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-2H-cromen-2-ona



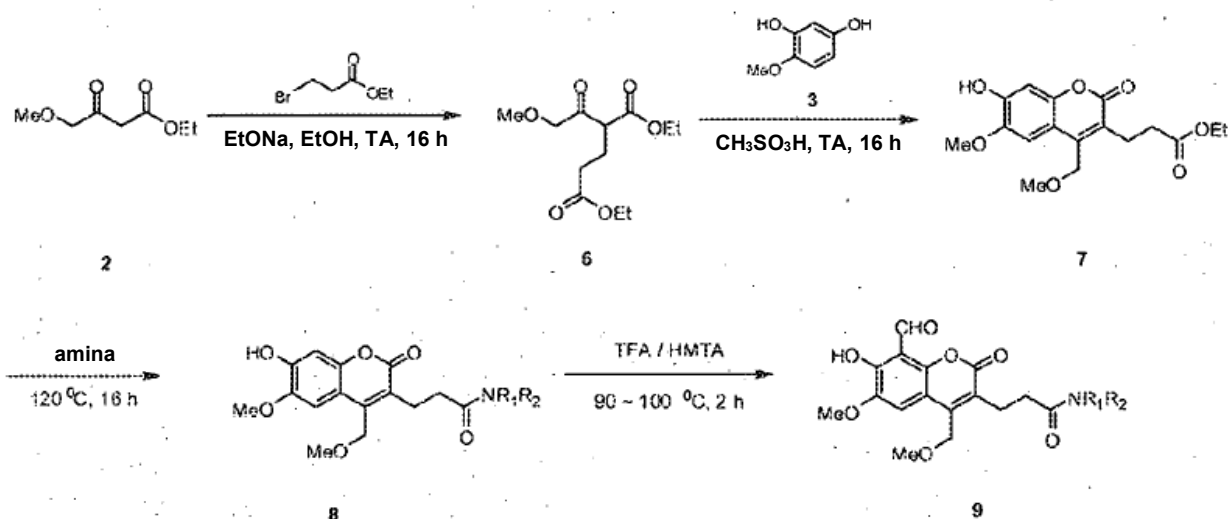
El compuesto 2 (1,50 g, 3,61 mmol) y el compuesto 3 (1,24 g, 8,85 mmol) se añadieron a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con EA (30 mL x 3). El EA combinado se lavó con NaHCO_3 sat., se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, concentró, purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) 7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-2H-cromen-2-ona (620 mg, 27,9 %) como un sólido blanco.

Síntesis de 7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)- 2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído

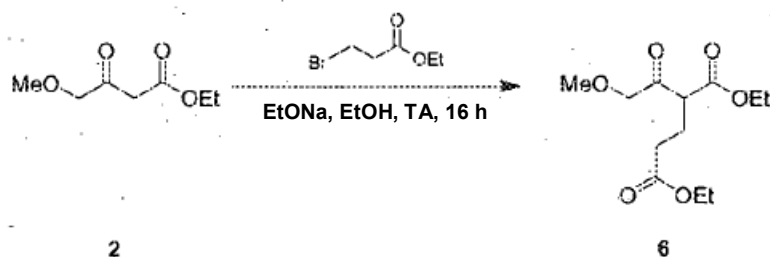


Se añadieron el Compuesto 4 (520 mg, 2,21 mmol) y HMTA (1230 mg, 8,78 mmol) a TFA (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla de reacción, se purificó mediante pre-HPLC, proporcionó 7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-2-oxo-2H-cromen-8-carbaldehído (200 mg, 34,2%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,55 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,20 (s, 1H, ArH), 6,43 (s, 1H, =CH), 4,57 (s, 2H, OCH_2), 3,95 (s, 3H, ArOCH_3), 3,50 (s, 3H, OCH_3). MS [ESI, MH^+]: 265,2.

Ejemplo 50

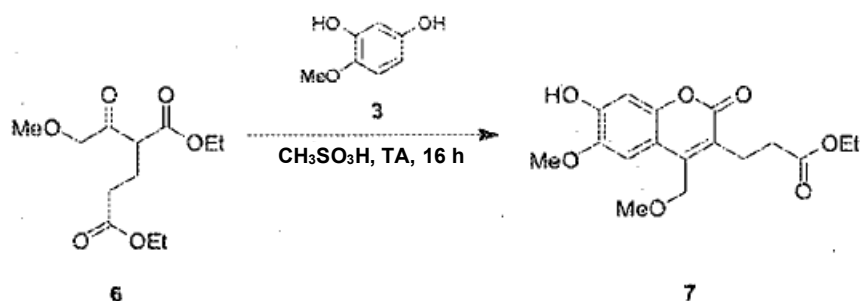


Síntesis del Compuesto 6:



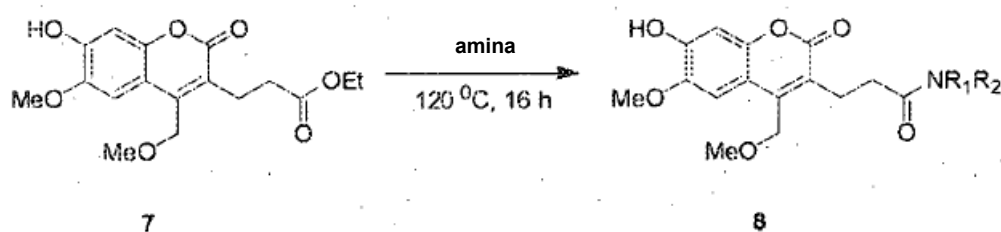
Se suspendió EtONa (1,48 g, 21,87 mmol) en EtOH (35 ml). La solución del compuesto 2 (3,50 g, 21,87 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió gota a gota a TA y se agitó durante 30 minutos. La solución de Br(CH₂)₂COOEt (3,93 g, 21,87 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió gota a gota y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con HCl 2 N (10 ml), concentrado. El residuo se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (25 ml x 3). El DCM combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, dio el compuesto crudo 6 (5,4 g) como un aceite amarillo, sin purificación adicional.

Síntesis del Compuesto 7:



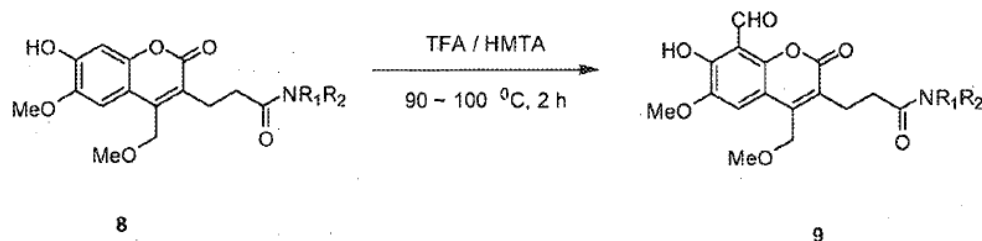
El Compuesto 6 (5,4 g, 20,76 mmol) y el Compuesto 3 (2,32 g, 8,85 mmol) se añadieron a CH₃SO₃H (55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se vertió en agua helada (300 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). El EA combinado se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1), proporcionó el Compuesto 7 (3,0 g, 42,9%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 8:

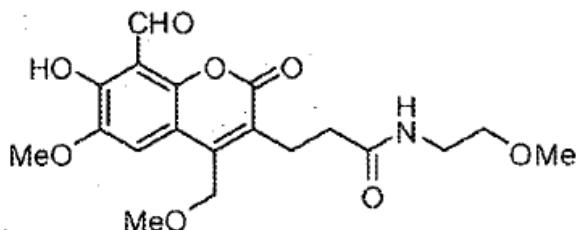


El compuesto 7 se añadió a la amina y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice y proporcionó el Compuesto 8.

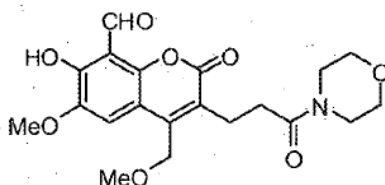
Síntesis del Compuesto 9:



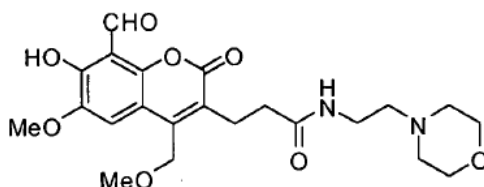
Se añadieron Compuesto 8 (1 eq) y HMTA (4 eq) a TFA. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC preparativa, proporcionó el compuesto 9 como un sólido amarillo.



- 5 Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior de la amina A1, 26,7% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,47 (s, 1H, OH), 10,58 (s, 1H, CHO), 7,44 (s, 1H, ArH), 5,84 (s, 1H, NH), 4,72 (s, 2H, OCH_2), 3,94 (s, 3H, ArOCH_3), 3,46 (s, 3H, OCH_3), 3,40-3,39 (m, 4H, 2CH_2), 3,29 (s, 3H, OCH_3), 3,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). MS [ESI, MH^+]: 394,2.

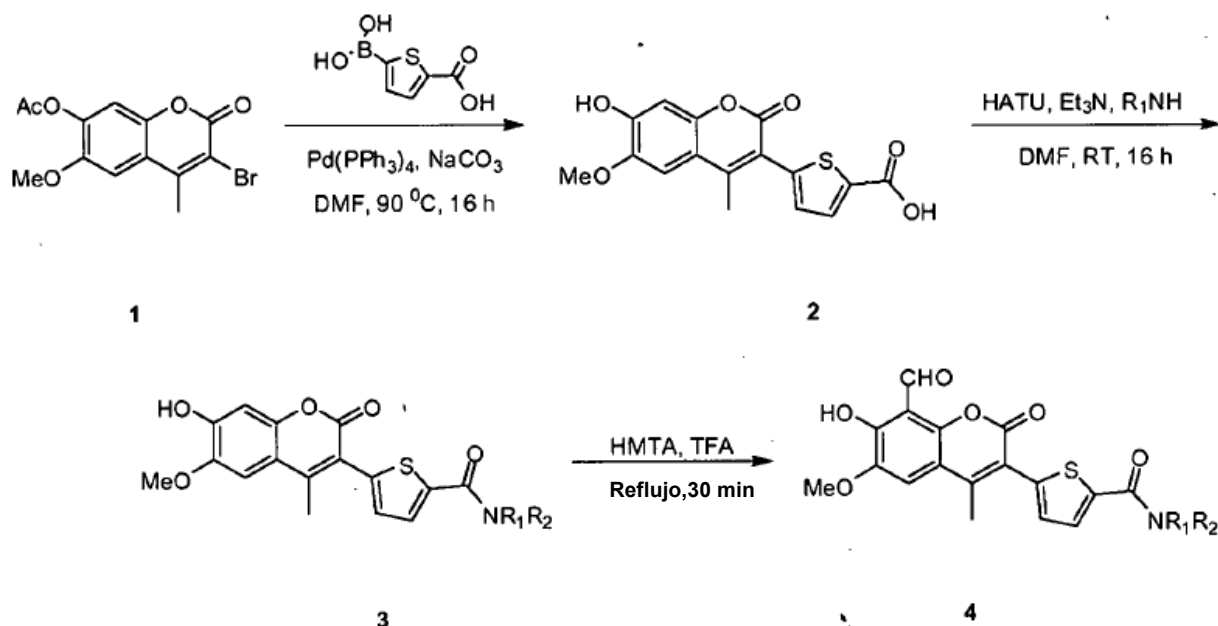


- 10 Se obtuvo 7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-3-(3-morfolin-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2, 12,7% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,44 (s, 1H, OH), 10,58 (s, 1H, CHO), 7,44 (s, 1H, ArH), 4,76 (s, 2H, OCH_2), 3,94 (s, 3H, ArOCH_3), 3,66-3,63 (m, 4H, 2CH_2), 3,59-3,58 (m, 2H, CH_2), 3,50-3,49 (m, 2H, CH_2), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,02 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 2,65 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 406,2

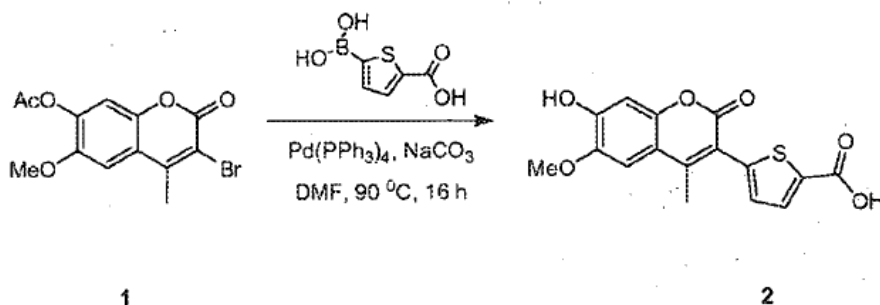


- 20 3-(8-Formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-(metoximetil)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamidasas obtenidas por el procedimiento anterior de la amina A5, 37,9% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,58 (s, 1H, CHO), 7,44 (s, 1H, ArH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 3,94 (s, 3H, ArOCH_3), 3,73 (ancho, 4H, 2CH_2), 3,46 (s, 3H, OCH_3), 3,35 (ancho, 2H, CH_2), 3,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,53-2,50 (m, 8H); MS [ESI, MH^+]: 449,2

Ejemplo comparativo 51

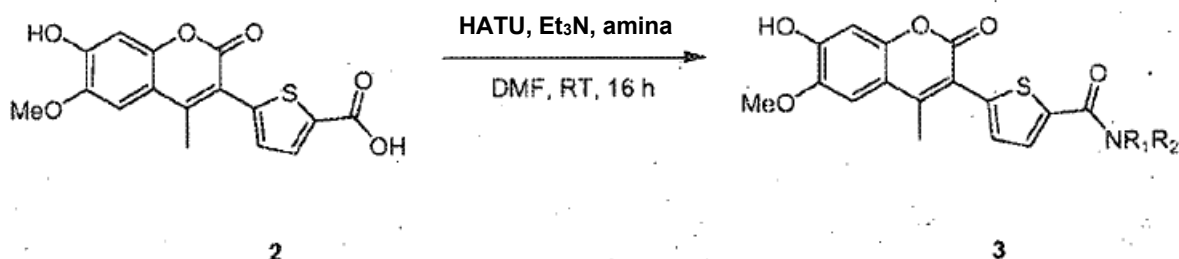


Síntesis del ácido 5-(7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il) tiofeno-2-carboxílico



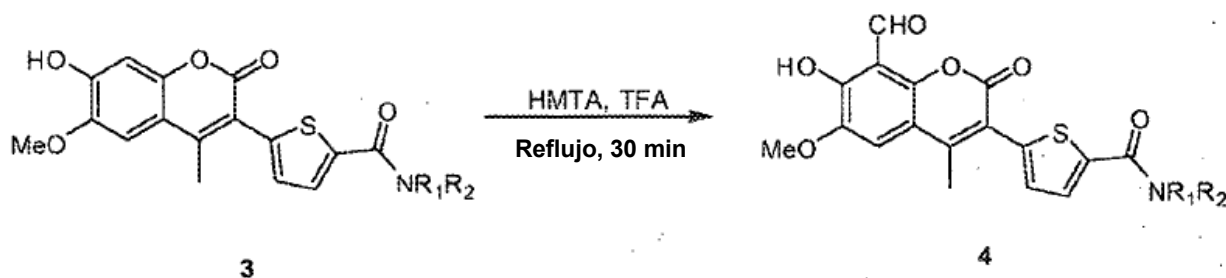
El compuesto 1 (15 g, 46 mmol), el ácido bórico (8,7 g, 50,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,88 g, 2,3 mmol) y Na₂CO₃ (12,1 g, 115 mmol) se añadieron a DMF (250 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ tres veces, y luego se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se concentró, el residuo se disolvió en Na₂CO₃ saturado (150 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (100 ml x 4), y luego se acidificó con HCl hasta ~ 4. El precipitado resultante se recogió por filtración, se trituró con EA caliente (50 ml), se proporcionó el compuesto 2 (6,5 g, 42%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Síntesis del Compuesto 3:

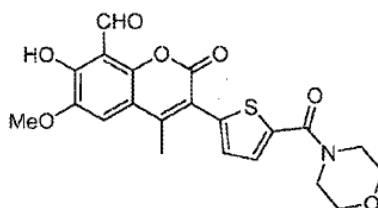


Se añadieron el Compuesto 2 (1 eq), HATU (1,5 eq) y Et₃N (2,5 eq) a DMF seco. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, luego se añadió amina (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió HCl 2N, luego se extrajo con DCM. El DCM combinado se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice y proporcionó el compuesto 3.

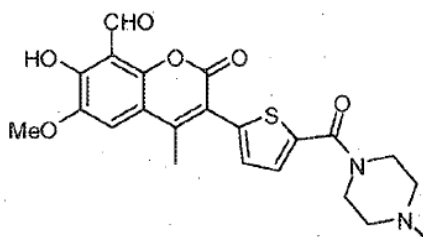
Síntesis del Compuesto 4:



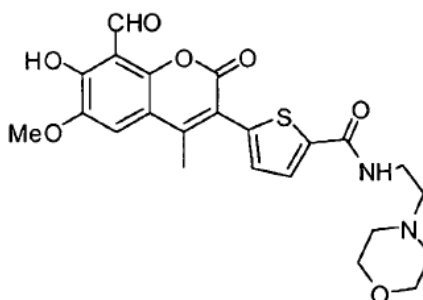
Se añadieron el Compuesto 3 (1 eq) y HMTA (4 eq) a TFA. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC preparativa y proporcionó el compuesto 4.



- 5 7-Hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)tiofen-2-il)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior de la amina A2, 31% rendimiento. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,46 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 8H), 2,48 (s, 3H). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,57 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3 H), 3,81 - 3,74 (m, 8H), 2,48 (s, 3H). MS [ESI, MH^+]: 430,1.

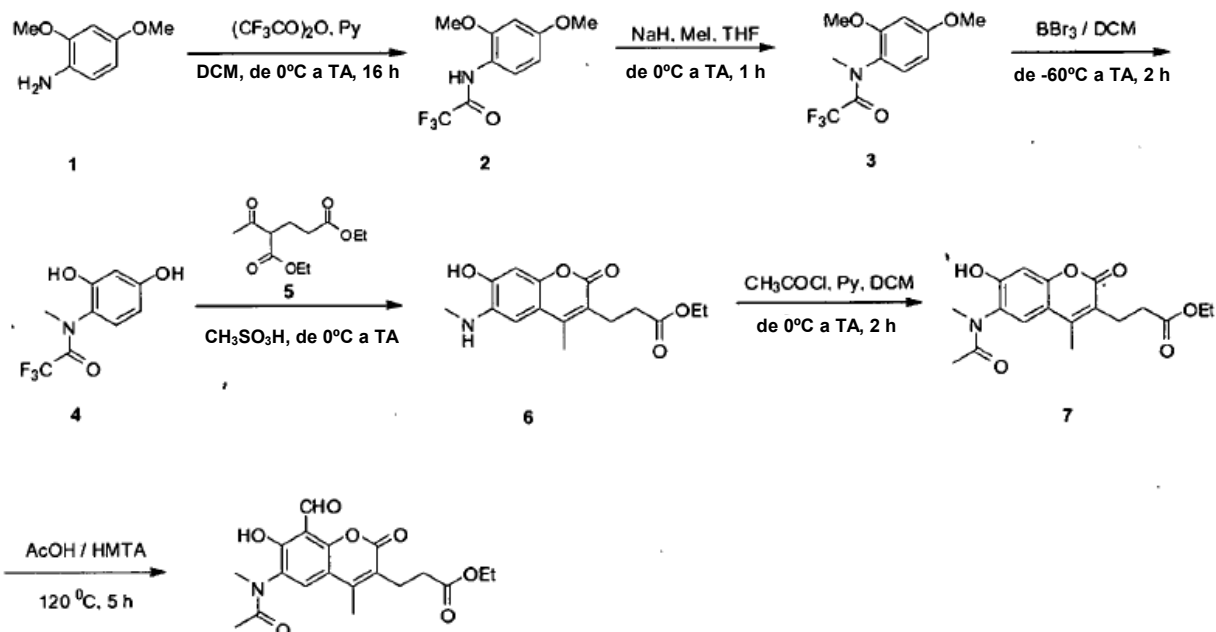


- 10 Se obtuvo el hidrocloreto de 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)tiofen-2-il)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3, 34% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 4H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

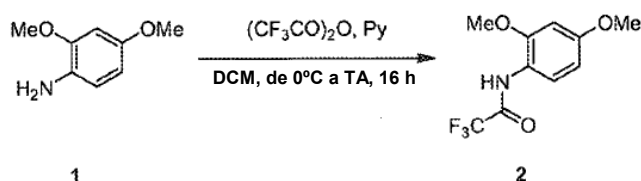


- 15 Se obtuvo el hidrocloreto de 5-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)tiofeno-2-carboxamida por el procedimiento anterior de la amina A5, 22% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,73 (d, J = 4Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, 4Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 4H), 3,70 - 3,67 (m, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ^1H RMN (DMSO, 400 MHz, $T = 273 + 80\text{K}$): δ 10,49 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3 H), 3,94 - 3,92 (m, 4 H), 3,74-3,69 (m, 2 H), 3,34 - 3,31 (m, 4H), 3,31 - 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). MS [ESI, MH^+]: 473,2.

Ejemplo comparativo 52

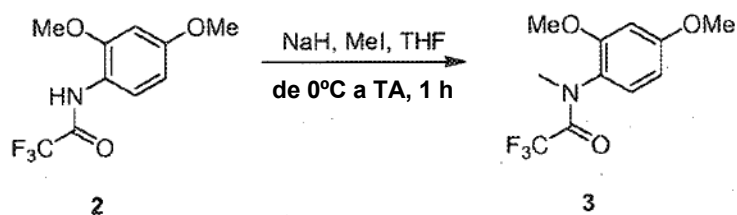


Síntesis de N-(2,4-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



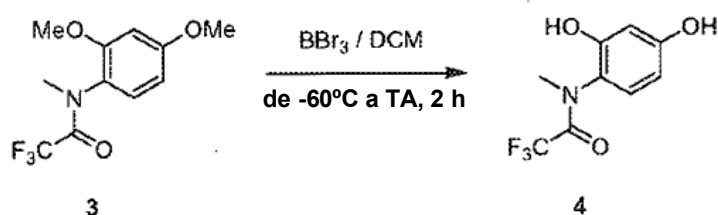
- 5 El Compuesto 1 (38 g, 249,6 mmol) y piridina (21,7 g, 275,0 mmol) se disolvieron en DCM (750 mL). Se añadió $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (57,7 g, 275,0 mmol) gota a gota a 0°C . Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con HCl 1 N y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) y proporcionó el compuesto 2 (45 g, 72%) como un sólido blanco.

Síntesis de N-(2,4-dimetoxifenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida



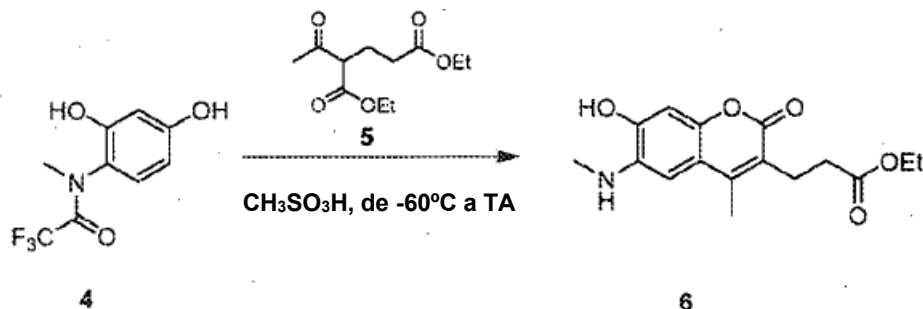
- 10 Se suspendió en DMF (25 mL) NaH (2,2 g, 90,3 mmol) y se enfrió a -20°C . La solución del compuesto 2 (15 g, 60,2 mmol) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota y se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió gota a gota a -20°C MeI (17,1 g, 120,4 mmol), luego se agitó a TA durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O , se extrajo con EA, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) y proporcionó el compuesto 3 (14 g, 88%) como un sólido blanco.

- 15 Síntesis de N-(2,4-dihidroxifenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida



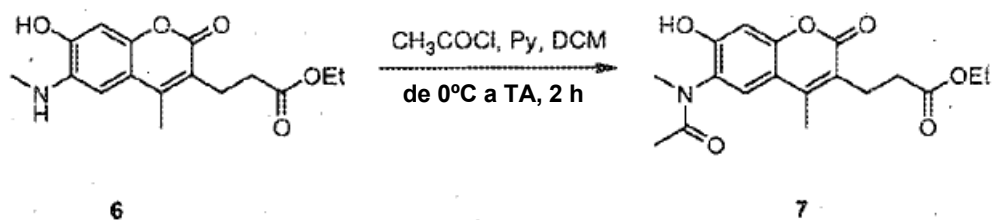
Se disolvió el Compuesto 3 (8 g, 30,4 mmol) en DCM (80 ml) y se enfrió a -60°C . La solución de BBr_3 (30,4 g, 121,6 mmol) en DCM (40 ml) se añadió a -60°C . Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la reacción se inactivó con H_2O , se extrajo con DCM. El DCM combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice ($\text{PE}:\text{EA} = 1:1$) y proporcionó el compuesto 4 (6,1 g, 85,9%) como un sólido blanco.

Síntesis de 3-(7-hidroxi-4-metil-6-(metilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etilo



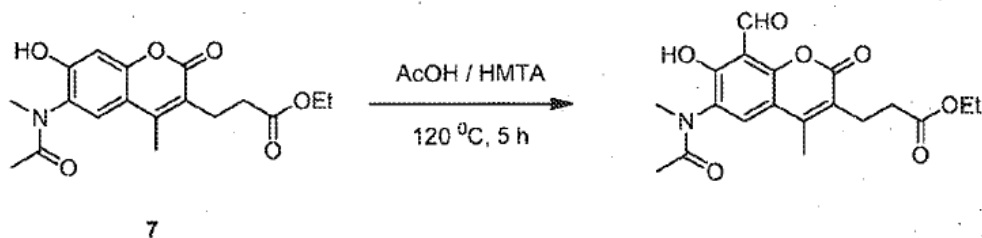
El compuesto 4 (5 g, 21,2 mmol) y el compuesto 5 (5,6 g, 24,3 mmol) se agitaron a 0°C . Se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (50 ml) gota a gota. Luego la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado, se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con Na_2HPO_4 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{EtOH} = 50:1$) proporcionó el compuesto 6 (1,2 g, 18%) como un sólido amarillo claro.

Síntesis de 3-(7-hidroxi-4-metil-6-(N-metilacetamida)-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etilo



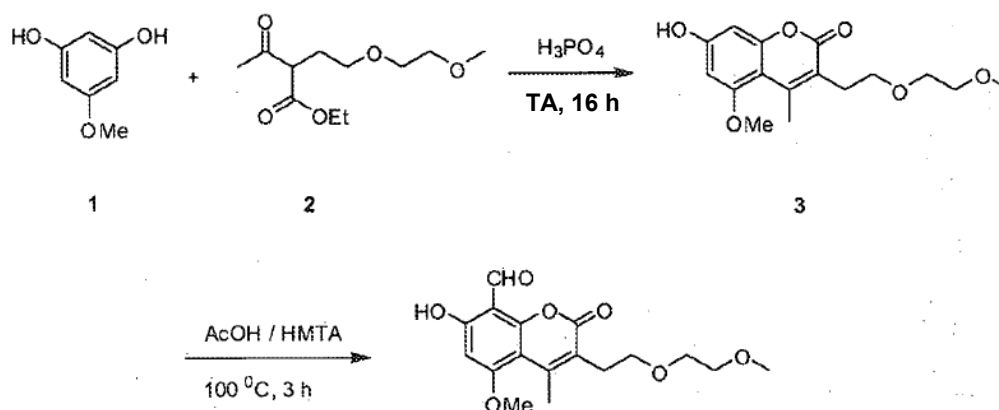
El compuesto 6 (0,7 g, 2,2 mmol) y piridina (0,18 g, 2,3 mmol) se disolvieron en DCM (10 mL). Se añadió CH_3COCl (0,2 g, 2,5 mmol) gota a gota a 0°C . Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con HCl 1N y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{EtOH} = 100:1$) y proporcionó el compuesto 7 (0,56 g, 70%) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,38 (s, 1H, ArH), 7,00 (s, 1H, ArH), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,46 (s, 3H, NCH_3), 2,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3), 1,90 (s, 3H, CH_3), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3).

Síntesis de 3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-6-(N-metilacetamido)-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etilo

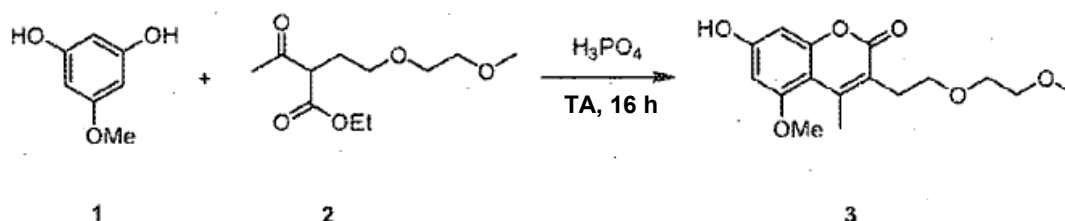


Se añadieron el Compuesto 7 (516 mg, 1,48 mmol) y HMTA (832,8 mg, 5,94 mmol) a AcOH (13 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC y prep-TLC sucesivamente, proporcionando la Síntesis de 3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-6-(N-metilacetamido)-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanoato de etilo (65 mg, 11,7%) como un sólido amarillo. MS [ESI, MH^+]: 376,1, ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,42 (s, 1H, OH), 10,63 (s, 1H, CHO), 7,67 (s, 1H, ArH), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,21 (s, 3H, NCH_3), 2,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,46 (s, 3H, CH_3), 1,86 (s, 3H, CH_3), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3).

Ejemplo 53

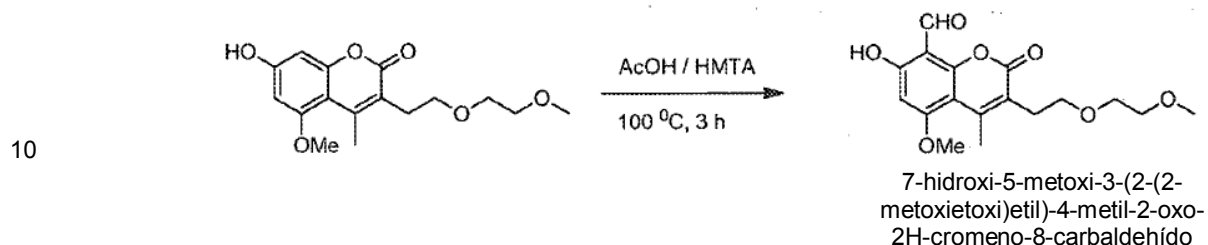


Síntesis de 7-hidroxi-5-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-2H-cromen-2-ona



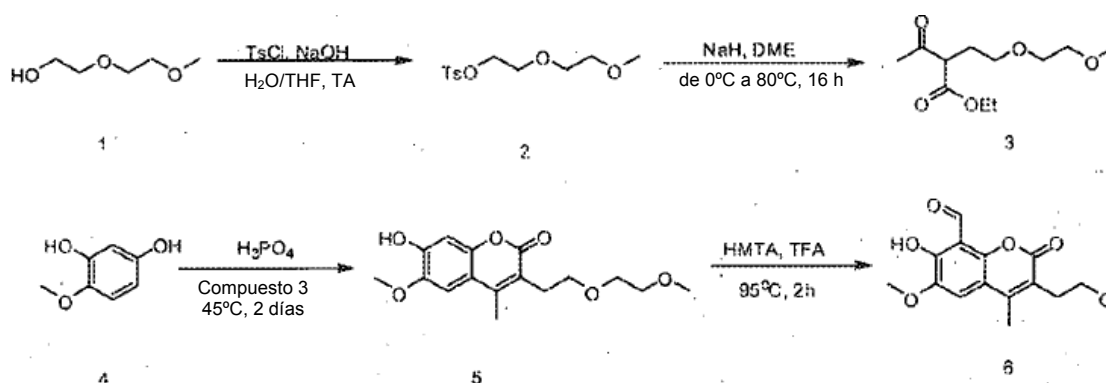
5 El Compuesto 1 (0,67 g, 4,8 mmol) y el Compuesto 2 (1,13 g, 4,8 mmol) se agitaron a 0°C. Se añadió H₃PO₄ (15 ml) gota a gota. Luego la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado, se extrajo con EA. La capa de EA se concentró; se añadió DCM (15 ml), se agitó durante 15 minutos. El material no disuelto se eliminó por filtración. El filtro se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC y proporcionó el compuesto bruto 3 (687 mg, 60% de pureza) sin purificación adicional.

Síntesis de 7-hidroxi-5-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído

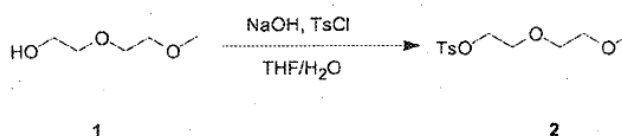


15 Se añadieron el Compuesto 3 (0,58 g, 1,88 mmol) y HMTA (1,05 g, 7,5 mmol) a AcOH (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo N₂ durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío, se diluyó con H₂O, se extrajo con EA y se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC y proporcionó 7-hidroxi-5-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (60 mg, 15,8%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,58 (s, 1H, OH), 10,38 (s, 1H, CHO), 6,26 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, ArOCH₃), 3,63 - 3,60 (m, 4H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,36 (s, 3H, CH₃), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 337,0

Ejemplo 54

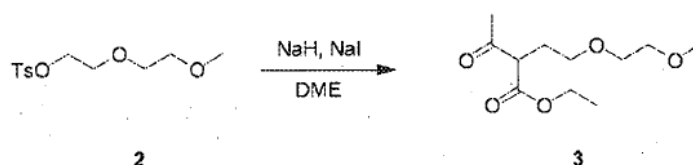


Síntesis del compuesto 2:



- La solución de NaOH (2,38 g, 0,0595 mol) en H₂O (125 ml) se mezcló junto con la solución del compuesto 1 (5 g, 0,042 mol) en THF (200 ml). A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota una solución de TsCl (7,38 g, 0,0388 mol) en THF (200 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a 0°C ~ 5°C mientras se controlaba el progreso de la reacción con TLC. Después de que la reacción se completara (~ 2 h), la mezcla se vertió en agua helada (500 ml) y se extrajo con DCM (150 ml x 3). El DCM combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto 2 (9,50 g, rendimiento: 89%) como un sólido de agujas amarillas claras sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,58-3,56 (m, 2H, CH₂), 3,48-3,47 (m, 2H, CH₂), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 2,44 (s, 3H, ArCH₃).

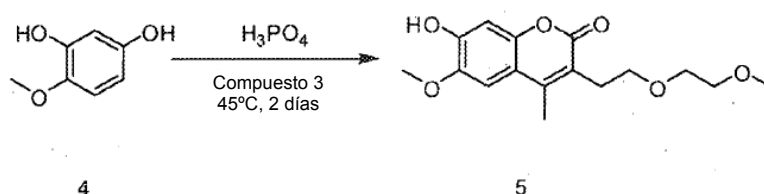
Síntesis del compuesto 3:



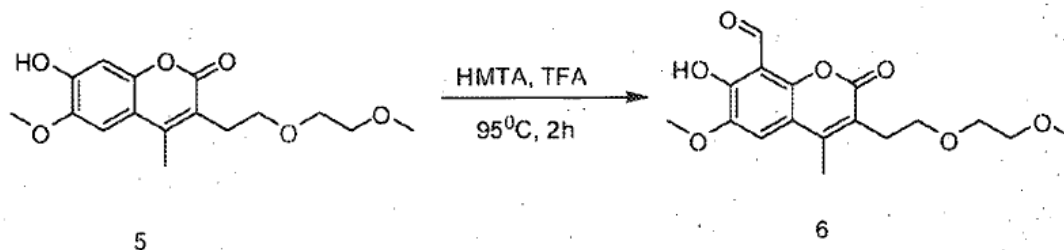
- A la suspensión de NaH (0,992 g, 0,0248 mol) en DME (25 ml) se añadió gota a gota la solución de CH₃COCH₂COOEt (3,07 g, 0,0236 mol) en DME (550 ml) a 0°C. Después de eso, la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La solución del compuesto 2 (6,79 g, 0,0247 mmol) en DME (100 ml) y NaI (3,72 g, 0,0248 mol) se añadieron a la mezcla de reacción sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h hasta que se formó algo de precipitado. Luego la mezcla se calentó a 80°C durante la noche bajo N₂. El progreso de esta reacción se controló mediante LCMS. Una vez completada la reacción (~ 16 h), el material no precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró, se diluyó con H₂O, se acidificó con HCl 2 N a pH = ~ 3, se extrajo con DCM (100 ml x3). El DCM combinado se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 6:1) para dar el compuesto 3 en forma de un aceite amarillo claro (1,8 g, 32% de rendimiento). HNMR indicó que había poco EA atrapado que no influyó en el siguiente paso.

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,19-4,16 (m, 2H, CH₂), 4,12-4,10 (m, 1H, CH), 3,66 (m, 1H, CH), 3,52-3,48 (m, 6H, 3CH₂), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 3H, COCH₃), 2,17-2,11 (m, 2H, CH₂), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

Síntesis del compuesto 5:

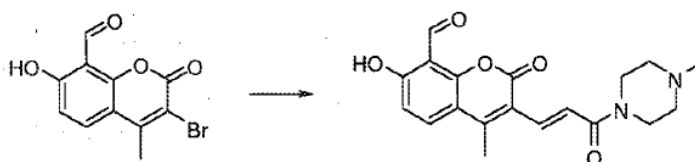


Se añadieron el Compuesto 3 (2,25 g, 0,0097 mol) y 2-hidroxil-3-metoxi-fenol (1,30 g, 0,0093 mol) a H₃PO₄ (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2 días. El progreso de esta reacción se controló mediante LCMS. Una vez completada la reacción (~ 48 h), la mezcla se diluyó con EA (100 ml), se vertió en agua helada (1 L) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, el sólido se recogió por filtración, se lavó con NaHCO₃ saturado frío, salmuera y H₂O, sucesivamente. El sólido se secó mediante azeotropía con tolueno para dar el compuesto 4 en forma de un sólido amarillo claro (1,25 g, 41% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14 (s, 1H, ArH), 6,74 (s, 1H, ArH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,49-3,47 (m, 4H, 2CH₂), 3,41-3,33 (m, 2H, CH₂), 3,20 (s, 3H, CH₃), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,40 (s, 3H, CH₃).



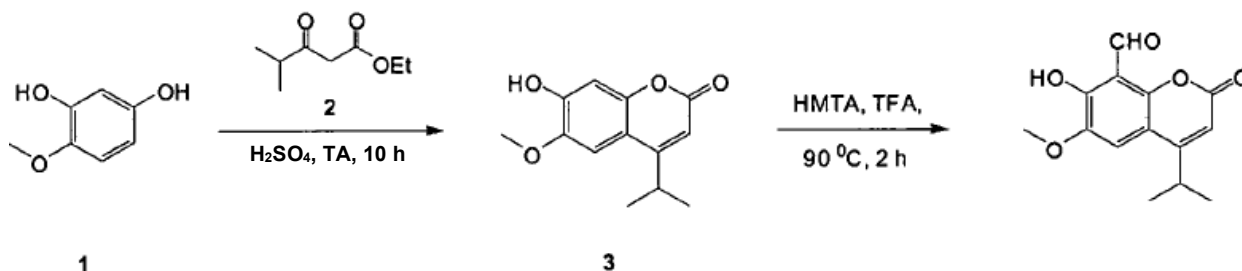
7-Hidroxi-6-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído: El Compuesto 5 (2,0 g, 0,0064 mol) y HMTA (3,65 g, 0,026 mol) se añadieron a TFA (85 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 h. El progreso de esta reacción se controló mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con DCM (100 ml x 3), el DCM combinado se lavó con NaHCO₃ saturado en frío, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) para proporcionar 1,3 g del producto deseado (94,7% de pureza en 220 nm). El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización en EA para proporcionar 7-hidroxi-6-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (0,8 g, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 12,46 (s, 1H, OH), 10,66 (s, 1H, CHO), 7,30 (s, 1H, ArH), 4,01 (s, 3H, ArOCH₃), 3,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 3,65-3,64 (m, 2H, CH₂), 3,56-3,55 (m, 2H, CH₂), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃); LCMS [M + H]⁺ = 337,2.

Ejemplo 55

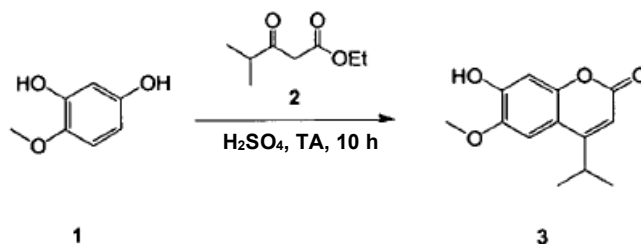


7-Hidroxi-4-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propenil]-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído: 3-Bromo-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (142 mg, 0,50 mmol); 1-(4-metil-piperazin-1-il)-propenona (93 mg, 0,60 mmol), acetato de paladio (4 mg, 15 μmol), tri-*o*-tolil-fosfano (9 mg, 30 μmol) y acetato de plata (167 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida abs. (4 ml). La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 1 hora a 120°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El compuesto del título (15 mg, 0,042 mmol, 8%) se aisló por cromatografía en columna (Kieselgel 60), con cloroformo como eluyente, como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s ancho, 4H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo comparativo 56

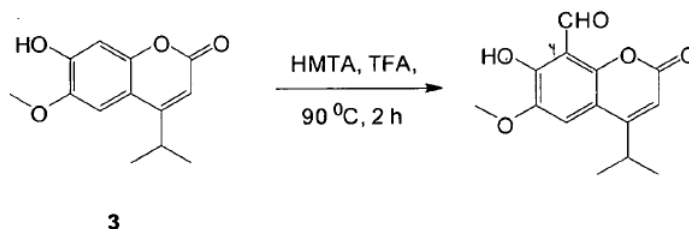


Síntesis del Compuesto 2:



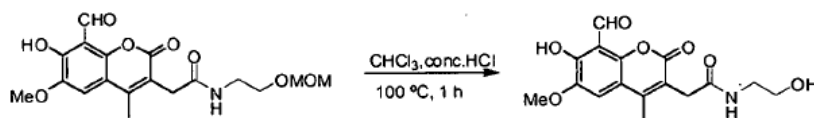
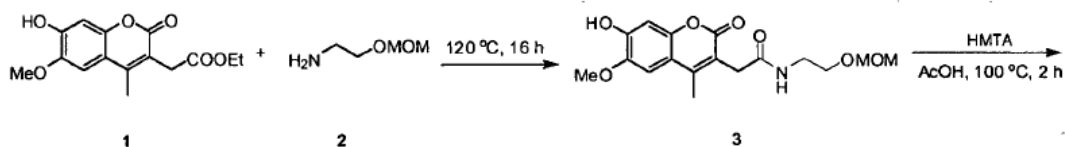
A la mezcla del Compuesto 1 (3,0 g, 21,0 mmol) y Compuesto 2 (4,0 g, 25,0 mmol), se añadió H_2SO_4 (9 ml) lentamente a 0°C . La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 ml) y se agitó durante 30 minutos, el precipitado formado se filtró y se lavó con agua, se secó para dar el compuesto 3 (2,0 g, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 7-hidroxi-4-isopropil-6-metoxi-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído:

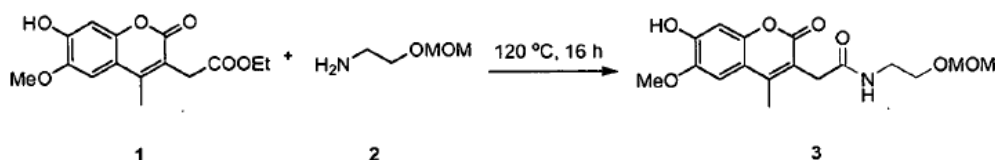


Una mezcla del Compuesto 3 (500 mg, 2,1 mmol) y HMTA (1,1 g, 9,4 mmol) en TFA (50 ml) se calentó a 90°C bajo N_2 durante 2 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC y proporcionó 7-hidroxi-4-isopropil-6-metoxi-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído (150 mg, 26%). ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H, OH), 10,42 (s, 1H, CHO), 7,50 (s, 1H, ArH), 6,23 (s, 1H, ArH), 3,90 (s, 3H, CH_3), 3,29 (s, 1H, CH), 1,24 (d, 6H, $\text{J} = 6,8 \text{ Hz}$, 2CH_3). MS [ESI, MH^+]: 263,1.

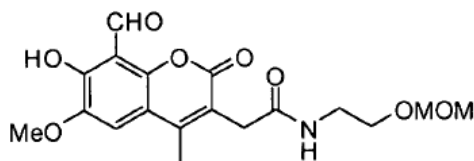
Ejemplo comparativo 57



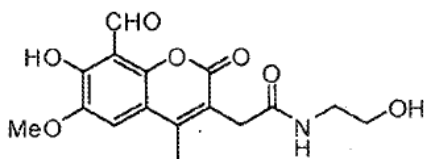
Síntesis del Compuesto 3:



Una suspensión del Compuesto 2 (11 g, 105 mmol) y Compuesto 1 (2 g, 6,8 mmol) se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N (20 ml x 3), solución NaHCO_3 sat. (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el residuo, luego se recrystalizó en MeOH para dar el compuesto 6 (1,5 g, 63,0%) como un sólido blanco.

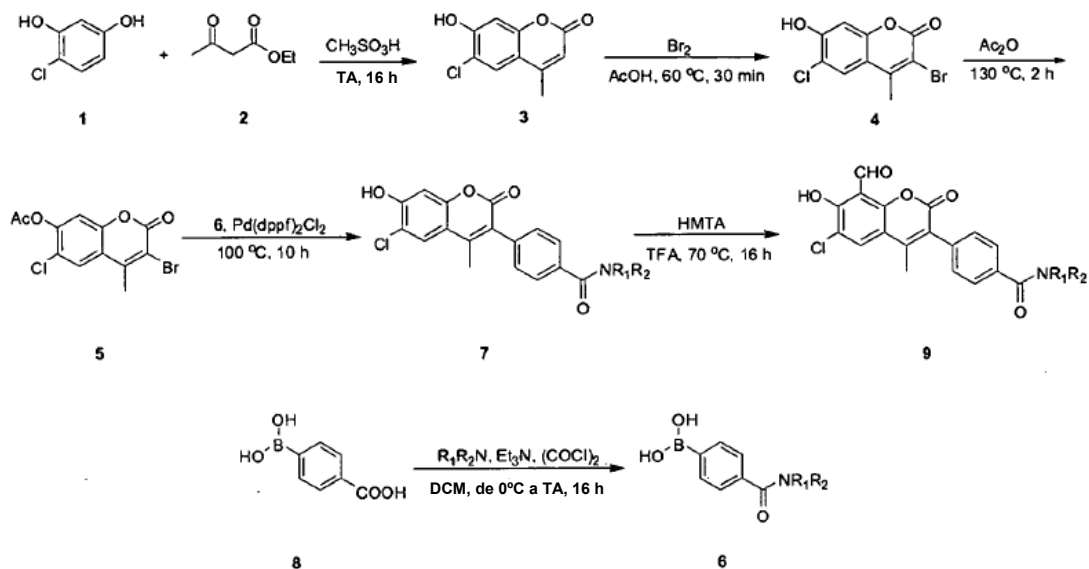


2-(8-Formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-(metoximetoxi)etil)acetamida: Una solución del Compuesto 3 (750 mg, 1,98 mmol) y HMTA (1,11 g, 7,92 mmol) en AcOH (50 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, luego se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ concentrado para dar 2-(8-formilo)-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-(metoximetoxi)etil)acetamida (200 mg, 26,7%). ¹H RMN: (DMSO, 400 MHz) δ 11,78 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, CHO), 7,88 (s, 1H, ArH), 7,45 (s, 1H, NH), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,46 (s, 2H, CH₂), 3,37-3,33 (m, 2H, CH₂), 3,08 (d, J = 6,0, 2H, CH₂), 2,36 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 336,2.

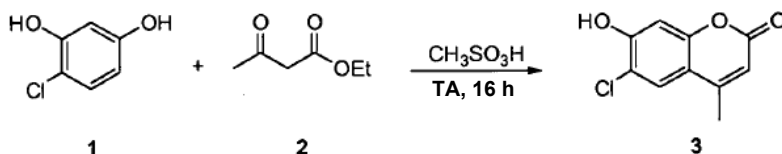


2-(8-Formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida: Una solución de 2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-(metoximetoxi)etil)acetamida (400 mg, 1,06 mmol) en CHCl₃ (40 ml) y HCl concentrado (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y luego se concentró para dar el residuo y se purificó por HPLC prep. para dar 2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida (40 mg, 11,3%) como un sólido amarillo. ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,47 (d, J = 0,4 Hz, 1H, OH), 10,02 (s, 1H, CHO), 7,22 (s, 1H, ArH), 6,60 (ancho, 1H, NH), 4,63 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (t, J = 5,4 Hz, 4H, CH₂), 3,45 (m, 2H, CH₂), 3,36 (d, J = 0,4 Hz, 2H, CH₂), 2,57 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 380,2.

Ejemplo comparativo 58



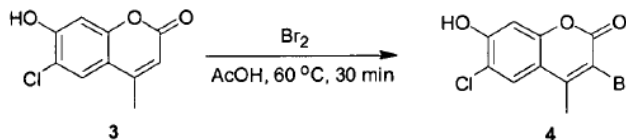
Síntesis del Compuesto 3:



A una suspensión del Compuesto 1 (30 g, 0,209 mol) y Compuesto 2 (41 g, 0,313 mol) se añadió CH₃SO₃H (200 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y

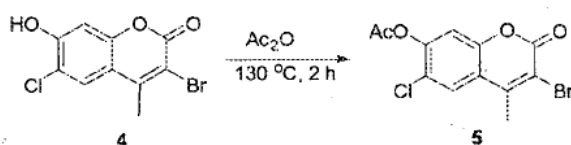
luego se vertió en agua con hielo, se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (50 ml x 3), se secó al vacío para dar el Compuesto 3 (30 g, 68%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 4:



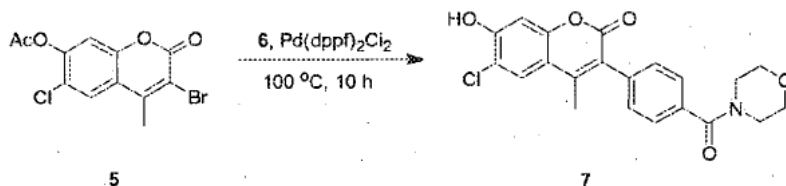
- 5 A una suspensión del Compuesto 3 (30 g, 0,143 mol) en AcOH (300 ml) se añadió Br₂ (22,7 g, 0,143 mol) gota a gota a 60°C durante 30 min. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (50 ml x 4), se secó al vacío para dar el compuesto 4 (30 g, 73%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 5:



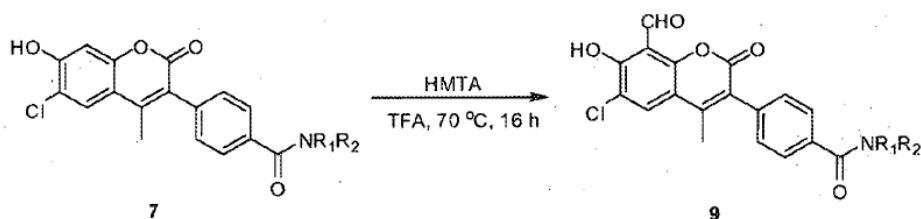
- 10 Una suspensión del Compuesto 4 (30 g, 0,104 mol) en Ac₂O (200 ml) se calentó a 130°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (50 ml x 3), se secó al vacío para dar el compuesto 5 como un sólido blanco (28 g, 81,1%).

Síntesis del Compuesto 7:

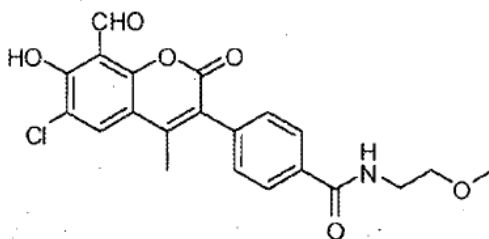


- 15 Una suspensión del Compuesto 5 (1 g, 3,0 mmol), el Compuesto 6 (1,41 g, 6,0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol) y Na₂CO₃ (0,636 g, 6,0 mmol) en DMF (50 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100°C durante 10 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 7 (600 mg, 50%) como un sólido amarillo.

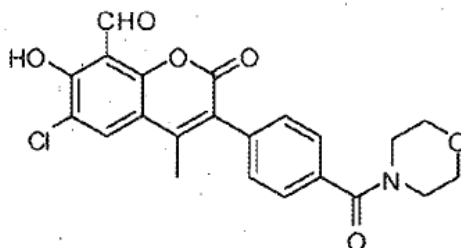
Síntesis del Compuesto 9:



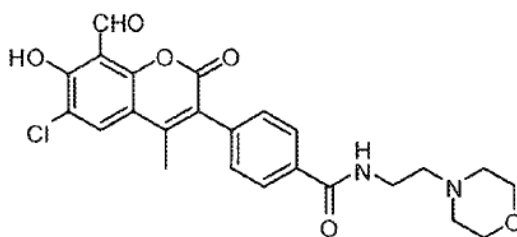
- 20 Una solución del Compuesto 7 (1 eq) y HMTA (4 eq) en TFA se calentó a 70°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 9.



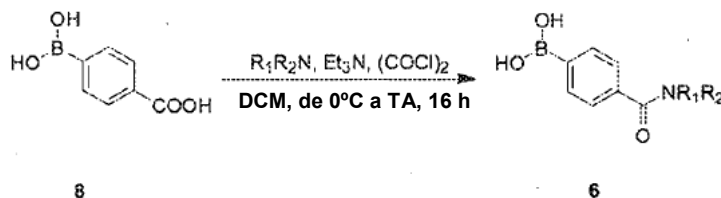
Se obtuvo 4-(6-cloro-8-formil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)benzamida mediante el procedimiento anterior a partir de amina A1 7,0% rendimiento ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 12,74 (s, 1H, OH), 10,65 (s, 1H, CHO), 7,89 (d, J = 8 Hz, 3H, ArH), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 6,55 (ancho, 1H, NH), 3,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,40 (s, 3H, OCH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 416,2.



Se obtuvo 6-cloro-7-hidroxi-4-metil-3-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 9,4 % rendimiento ^1H RMN: (CDCl_3 400 MHz) δ 12,7 (s, 1H, OH), 10,66 (s, 1H, CHO), 7,90 (s, 1H, ArH), 7,53 (t, J = 8 Hz, 2H, ArH), 7,37 (t, J = 12 Hz, 2H, ArH) 3,77-3,55 (m, 8H), 2,30 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 428,2

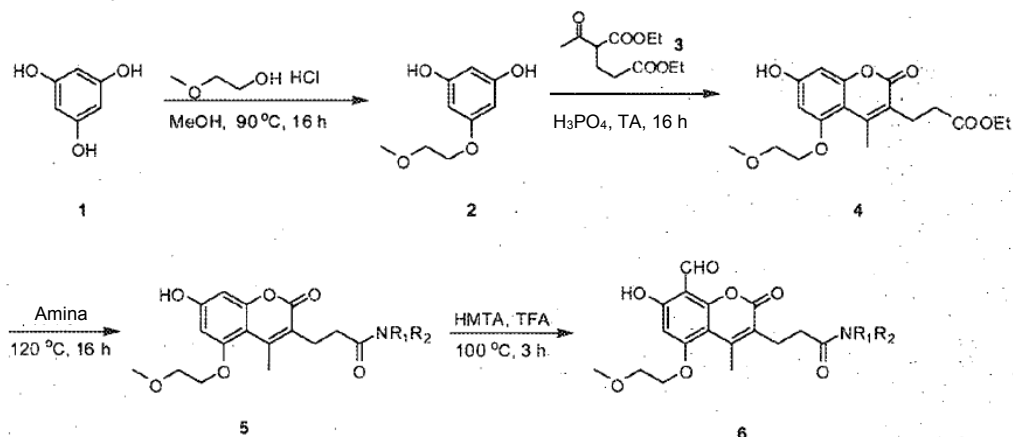


Se obtuvo 4-(6-cloro-8-formil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)benzamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 9,5% de rendimiento ^1H RMN (DMSO 400 MHz) δ 10,46 (s, 1H, CHO), 8,78 (ancho, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, ArH), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH) 3,82 (s, 4H, 2 CH_2), 3,65 (d, J = 4,0 Hz, 2H, CH_2), 2,53 (d, J = 4,0 Hz, 2H, CH_2), 2,26 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 471,3.

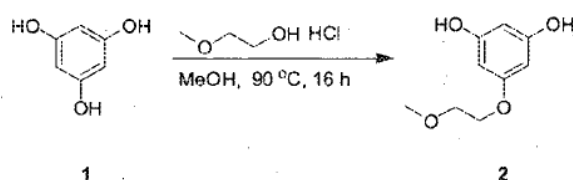


A una suspensión del compuesto 8 1,0 eq) y DMF (5 ml) en DCM (1 L) se añadió $(\text{COCl})_2$ (2 eq) gota a gota a 0°C en 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se eliminó el disolvente para dar el ácido clorhídrico. A una solución del ácido de cloruro en DCM (1 L) se añadió morfolina (1,0 eq) y TEA (2,0 eq) gota a gota a 0°C . Después de 2 h, el disolvente se eliminó para dar el compuesto 6.

Ejemplo 59



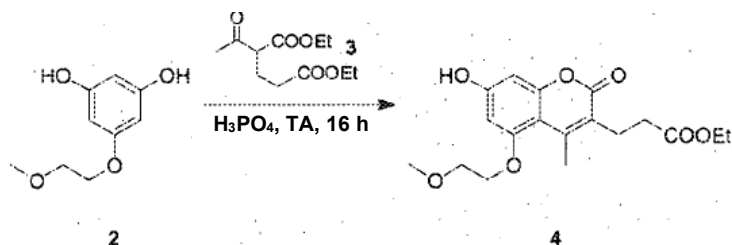
Síntesis del Compuesto 2:



- 5 A una solución del Compuesto 1 (50 g, 0,4 mol) y 2-metoxi-etanol (200 ml) en dioxano (800 ml) y MeOH (200 ml) se burbujeó gas HCl a 0°C durante 20 min, y luego se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 2 (30 g, 40,8%) como un sólido ceroso.

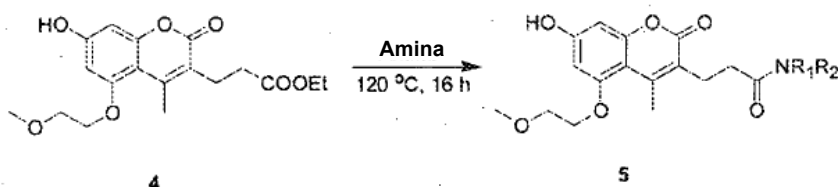
MS [ESI, MH⁺]: 185,2

Síntesis del Compuesto 4:



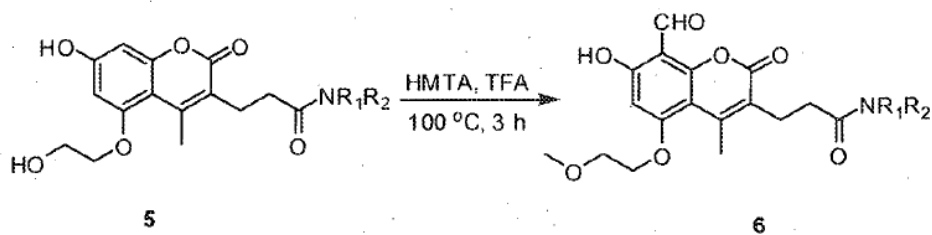
- 10 A una mezcla del Compuesto 2 (15,5 g, 0,084 mol) y Compuesto 2 (23,5 g, 0,101 mol) se añadió H₃PO₄ (100 ml) gota a gota a 0°C durante 30 min, y luego se calentó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado se filtró y se recrystalizó en EtOAc para dar el compuesto 4 (9,5 g, 32,3%) de un sólido blanco.

- 15 Síntesis del Compuesto 5:

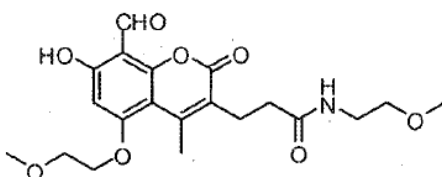


Una mezcla del compuesto 4 1 eq) y amina se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto bruto, y luego se recrystalizó en MeOH para dar el compuesto 5.

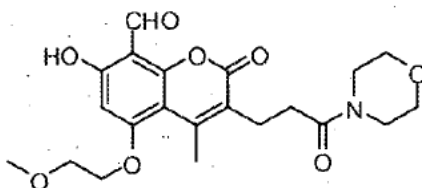
- 20 Síntesis del Compuesto 6:



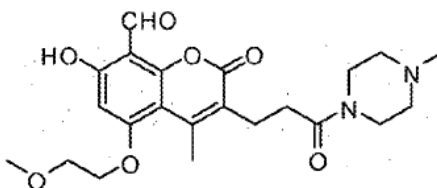
Una solución del compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA se calentó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo y luego se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 6.



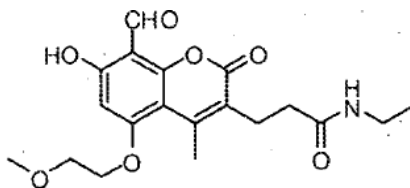
Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 15% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,58 (s, 1H, OH), 10,40 (d, $J = 2,8$ Hz, CHO), 6,25 (d, $J = 2,4$, 1H, ArH), 6,04 (ancho, 1H, NH), 4,21 (d, $J = 2,4$ Hz, ArOCH_2), 3,79 (d, $J = 2,8$ Hz, OCH_2), 3,44 (s, 7H), 3,33 (s, 3H, OCH_3), 2,97 (s, 2H, CH_2), 2,64 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 2H, CH_2); MS [ESI, MH^+]: 408,3.



El 7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 52,2% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 12,55 (d, $J = 3,2$ Hz, OH), 10,37 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, CHO), 6,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, ArH), 4,20 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H, ArOCH_2), 3,81 - 3,79 (m, 2H, OCH_2), 3,66 (s, 4H, 2 CH_2), 3,62 (s, 2H, CH_2), 3,54 (s, 2H, CH_2), 3,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H, OCH_3), 2,96-2,92 (m, 2H, CH_2), 2,63 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H, CH_3), 2,56-2,51 (m, 2H, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 420,2.

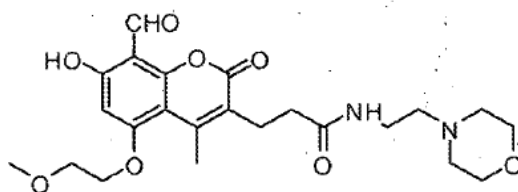


Se obtuvo 7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3. 28% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H, CHO), 6,01 (s, 1H, ArH), 4,42 (s, 1H, CH_2), 4,12 (s, 1H, CH_2), 3,98 (s, 1H, ArOCH_2), 3,72 (s, 2H, OCH_2), 3,50-3,32 (m, 3H, CH_2), 3,31 (s, 3H, OCH_3), 3,07-2,93 (m, 3H, CH_2), 2,81 (s, 3H, NCH_3), 2,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 2,23 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 433,2.

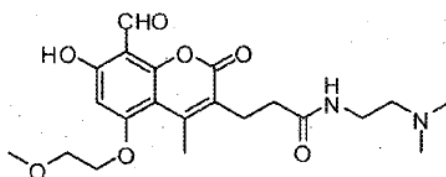


Se obtuvo N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 9,3% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 12,59 (s, 1H, OH), 10,40 (s, 1H, CHO), 6,26 (s, 1H, ArH), 5,71 (s, 1H, CONH), 4,23-4,21 (m, 2H, ArOCH_2), 3,82-3,79 (m, 2H, OCH_2),

3,45 (d, J = 2,4 Hz, 3H, OCH₃), 3,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,65 (s, 3H, CH₃), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 1,15-1,12 (m, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 378,1

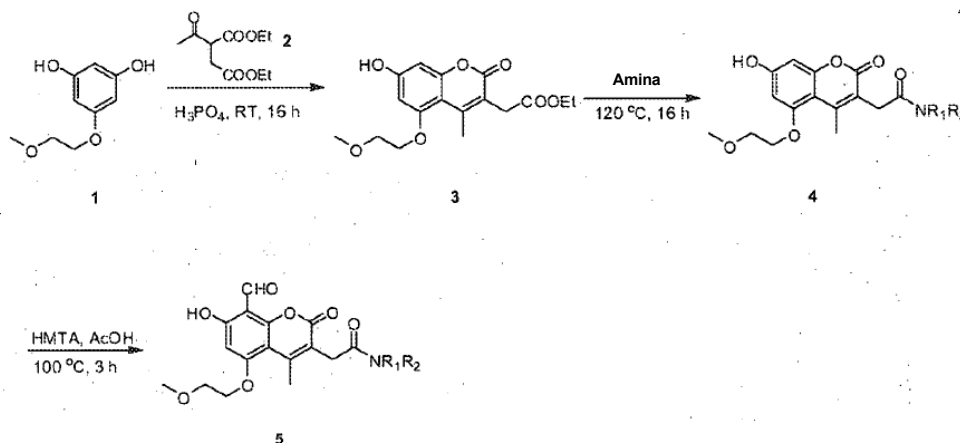


- 5 Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida por el procedimiento anterior de la amina A5. 23% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H, CHO), 6,06 (s, 1H, ArH), 4,01 (s, 2H, ArOCH₂), 3,97 (s, 2H, OCH₂), 3,75-3,69 (m, 4H, CH₂), 3,49 (s, 4H, CH₂), 3,32 (s, 3H, OCH₃), 3,19 (t, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,12-3,08 (m, 2H, CH₂), 2,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H, CH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 463,2.

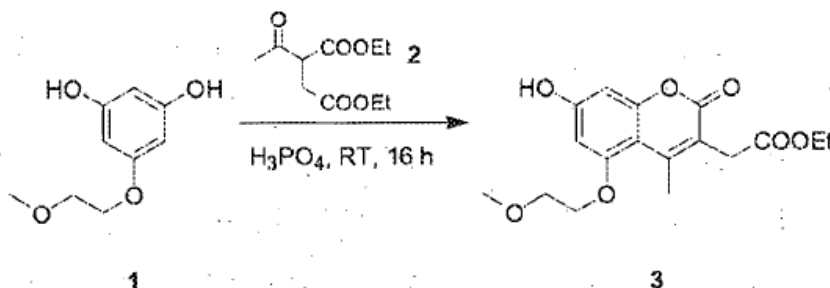


- 10 Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida por el procedimiento anterior de la amina A6. 9,5% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 9,95 (s, 1H, CHO), 6,25 (s, 1H, ArH), 4,20 (s, 2H, ArOCH₂), 3,91 (s, 2H, OCH₂), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,48 (s, 3H, OCH₃), 3,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (s, 6H, 2NCH₃), 2,81 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 5H); MS [ESI, MH⁺]: 421,2

15 Ejemplo 60



Síntesis del Compuesto 3:

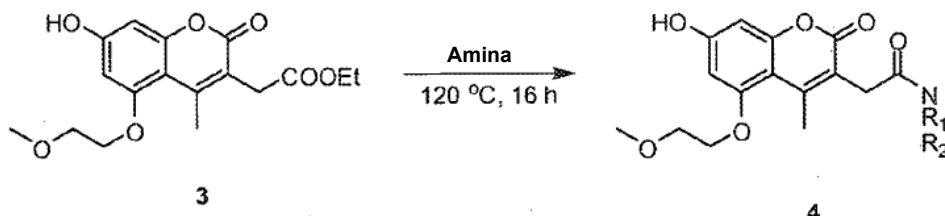


- 20 A una mezcla del Compuesto 1 (15,5 g, 0,084 mol) y Compuesto 2 (21,8 g, 0,101 mol) se añadió H₃PO₄ (100 ml) gota a gota a 0°C durante 30 min, y luego se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción

se vertió en agua con hielo y el precipitado se filtró y se recrystalizó en EtOAc para dar el compuesto 3 (5,5 g, 19,5%) como un sólido blanco.

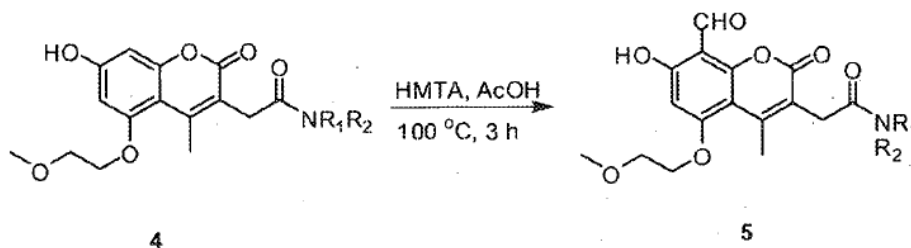
MS [ESI, MH⁺]: 337,1

5 Síntesis del Compuesto 4:

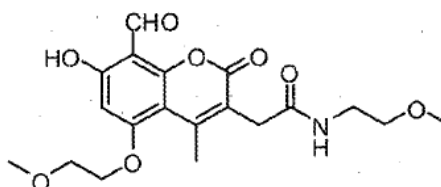


Se calentó una mezcla del Compuesto 4 (2,0 g, 6,0 mmol) y amina (20 ml) a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto bruto, y luego se recrystalizó en MeCN para dar el compuesto 5 (0,4 g, 18,4%) como un sólido blanco.

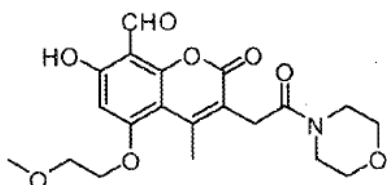
Síntesis del Compuesto 5:



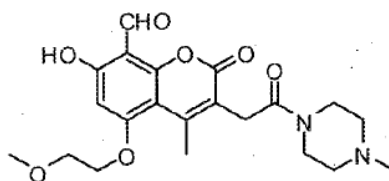
Una solución del Compuesto 4 (1 eq) y HMTA (4,0 eq) en AcOH se calentó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 5



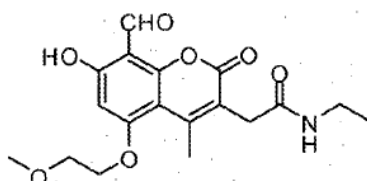
Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida por el procedimiento anterior de la amina A1. Rendimiento de 3,5%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,61 (s, 1H, OH), 10,40 (s, 1H, CHO), 6,43 (ancho, 1H, NH), 6,27 (s, 1H, ArH), 4,22 (t, J = 4,4 Hz, 2H, ArOCH₂), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 2H, OCH₂), 3,58 (s, 3H, CH₃), 3,43 (m, 7H), 3,35 (d, J = 4,0 Hz, 3H, OCH₃), 2,72 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 394,1



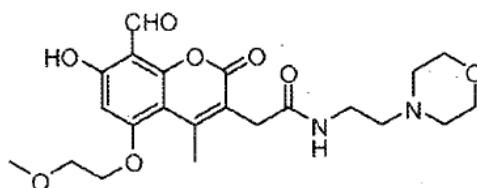
Se obtuvo 7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 14% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,62 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, CHO), 6,27 (s, 1H, ArH), 4,22 (t, J = 4,4 Hz, 2H, ArOCH₂), 3,81-3,76 (m, 4H, OCH₂ y CH₂), 3,70 (d, J = 3,6 Hz, 6H, CH₂), 3,65 (d, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 2,61 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 406,1



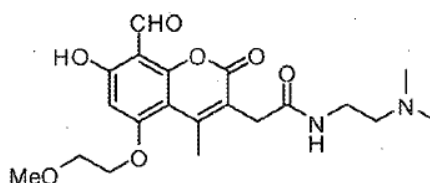
Se obtuvo 7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3. 3,9% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,89 (s, 1H, CHO), 6,18 (s, 1H, ArH), 4,60 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H, ArOCH_2), 3,88 - 3,62 (m, 8H), 3,45 (s, 3H, OCH_3), 3,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 12,8$ Hz; 2H, CH_2), 3,01 (s, 3H, NCH_3), 2,37 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 419,3.



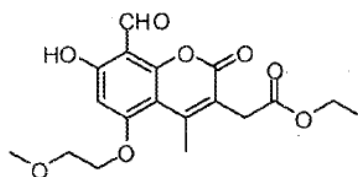
Se obtuvo N-etil-2-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior de la amina A4. Rendimiento del 9,6%. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,35 (s, 1H, CHO), 6,46 (s, 1H, ArH), 4,30-4,28 (m, 2H, ArOCH_2), 3,82-3,80 (m, 2H, OCH_2), 3,59 (s, 2H, CH_2), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 3,22-3,20 (m, 2H, CH_2), 2,59 (s, 3H, CH_3), 1,12 (t, $J = 4,0$ Hz, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 364,1



Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)acetamida por el procedimiento anterior de la amina A5. 5,0% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H, CHO), 6,83 (ancho, 1H, NH), 6,27 (s, 1H, ArH), 4,22 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H, ArOCH_2), 3,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H, OCH_2), 3,74 (s, 4H, CH_2), 3,63 (s, 2H, CH_2), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,71 (s, 3H, CH_3), 2,56 (s, 6H, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 449,1

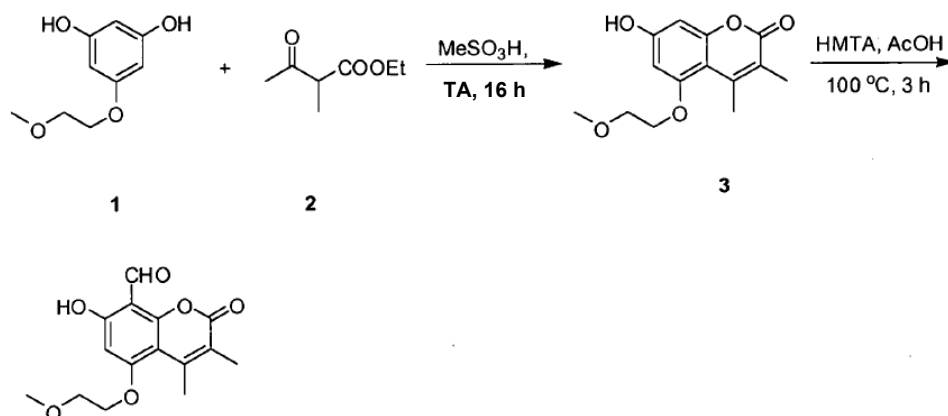


Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(8-formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 10% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 10,12 (s, 1H, CHO), 6,40 (s, 1H, ArH), 4,29 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, ArOCH_2), 3,96 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H, OCH_2), 3,70-3,65 (m, 4H, 2CH_2), 3,50 (s, 3H, OCH_3), 3,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,97 (s, 6H, 2NCH_3), 2,54 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 407,1

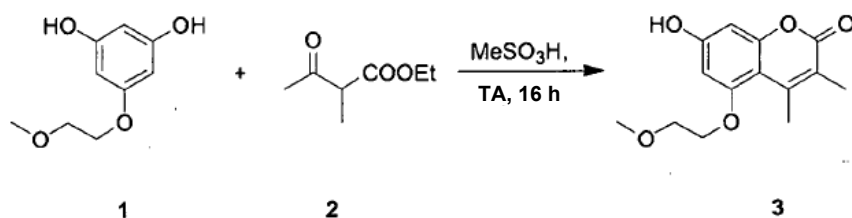


2-(8-Formil-7-hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetato de etilo: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,62 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, CHO), 6,27 (s, 1H, ArH), 4,23-4,18 (m, 4H), 3,80 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H, OCH_2), 3,72 (s, 2H, CH_2), 3,44 (s, 3H, OCH_3), 2,56 (s, 3H, CH_3), 1,27 (t, $J = 4,0$ Hz, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 365,2.

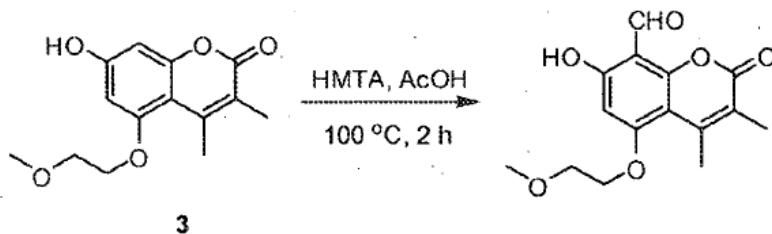
Ejemplo comparativo 61



Síntesis del Compuesto 3:

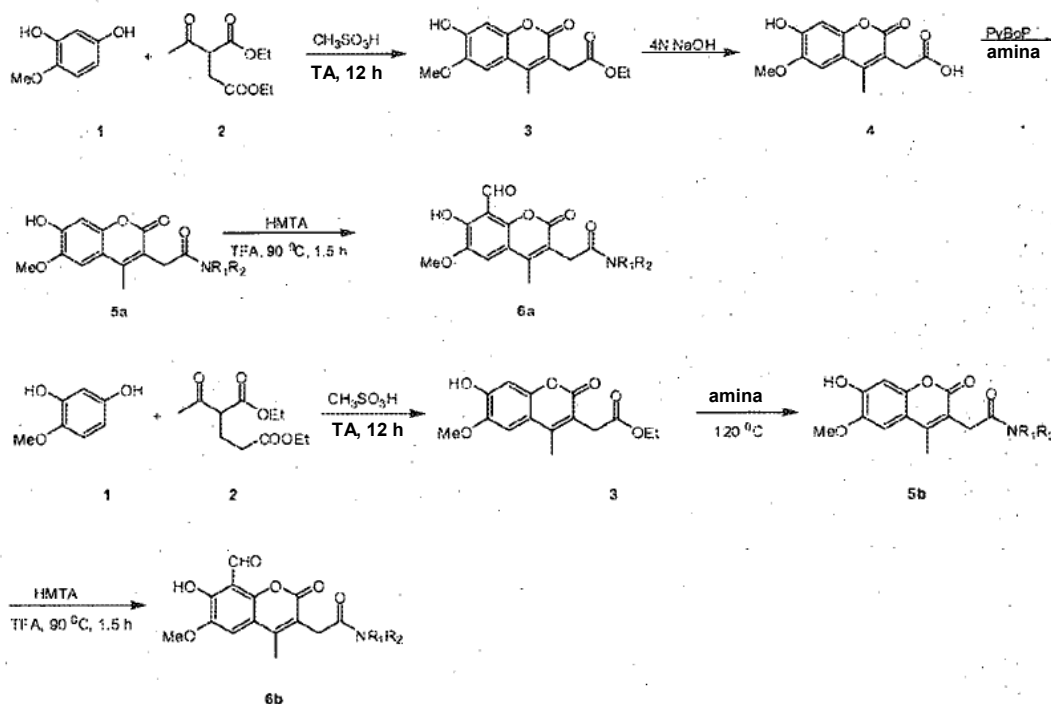


- 5 A una mezcla del Compuesto 1 (1,0 g, 5,43 mmol) y Compuesto 2 (0,94 g, 6,52 mmol) se añadió MeSO_3H (20 ml) gota a gota a 0°C durante 30 minutos, y luego se calentó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado se filtró y se recristalizó en EtOAc para dar el Compuesto 3 (830 mg, 55,8%) como un sólido blanco.

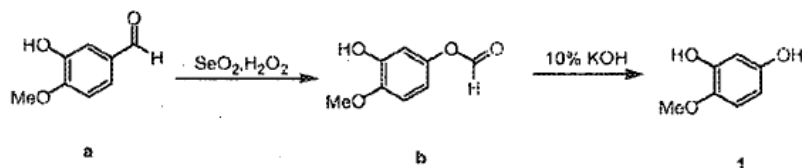


- 10 7-Hidroxi-5-(2-metoxietoxi)-3,4-dimetil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído: Una solución del Compuesto 3 (800 mg, 3,14 mmol) y HMTA (1,76 g, 12,6 mmol) en AcOH (50 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó mediante Prep-HPLC para dar el compuesto objetivo (32 mg, 3,5%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,57 (s, 1H, OH), 10,41 (s, 1H, CHO), 6,24 (s, 1H, ArH), 4,23-4,21 (m, 2H, ArOCH_2), 3,82-3,80 (m, 2H, OCH_2), 3,44 (s, 3H, OCH_3), 2,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H, CH_3), 2,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H, CH_3) CL-EM MS [ESI, MH^+]: 293,0.

- 15 Ejemplo 62



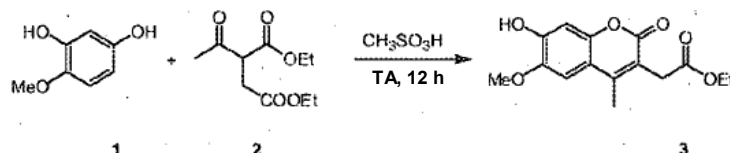
Síntesis del Compuesto 1:



5 A una solución del Compuesto (300 g, 1,98 mol) y SeO_2 (17,4 g, 0,156 mol) en DCM (4 L) se añadió H_2O_2 (512 ml) gota a gota en un baño de hielo. La solución de mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción cambió a marrón oscuro en el período. La reacción se controló por TLC (PE:EA = 1:1). Después de que el material se consumió completamente (~ 12 h), la fase orgánica se separó y se lavó con NaHSO_3 al 10% (1 L), seguido de Na_2CO_3 (1 L) y salmuera (1 L), luego se secó sobre NaSO_4 , el disolvente se eliminó para obtener el compuesto crudo 2 y se usó en el siguiente paso directamente.

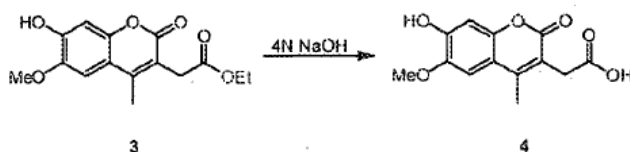
10 El compuesto bruto b se hidrolizó en una mezcla de MeOH (3 L) y 10% de KOH (2 L) a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el MeOH, la mezcla se acidificó con HCl 6 M hasta pH = 3 y se extrajo con DCM (2 L x 8). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre NaSO_4 . Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (EA:PE = 6:1 a EA:PE = 4:1) para dar el compuesto 3 (140 g, 50,5%) en forma de un sólido de color amarillo claro ^1H RMN (MeOD, 400MHz): δ 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H, ArH), 6,18 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H, ArH), 3,73 (s, 3H, CH_3).

Síntesis del Compuesto 3:



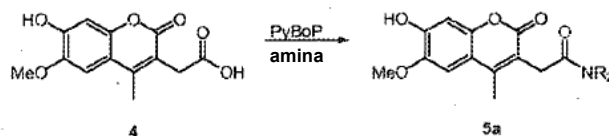
20 A una suspensión del Compuesto 1 (120 g, 0,86 mol) en acetilsuccinato de dietilo (220 g, 1,03 mol), se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1200 ml) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante la noche. LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1000 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el producto bruto (150 g, 60%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,15 (s, 1H, ArH), 6,75 (s, 1H, ArH), 4,18 - 4,12 (q, 2H, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3).

Síntesis del Compuesto 4:



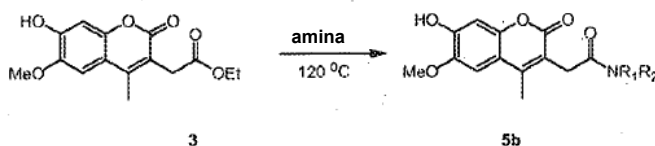
Se añadió el Compuesto 3 (180 g, 0,6 mol) en NaOH 4 M (500 ml) en una porción y se agitó a TA durante la noche. La TLC (EA/MeOH = 10/1) indicó que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 5 M a pH = 3. El precipitado formado se filtró, que se lavó con EA y se secó a vacío para dar el Compuesto 4 como un sólido blanco (140 g, 67%).

Síntesis del Compuesto 5a:



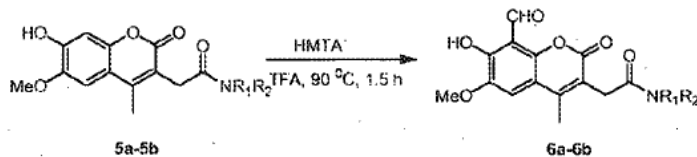
A una suspensión del Compuesto 4 (1 eq) en DMF, se añadió amina y PyBOP (1,2 eq) secuencialmente. La mezcla se enfrió a 0°C, luego se añadió DIPEA (1,2 eq) gota a gota mientras se controlaba la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido completo, el precipitado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó a vacío para dar el Compuesto 5a como un sólido blanco. 5A2,5A3 utilizó el método

Síntesis del Compuesto 5b:

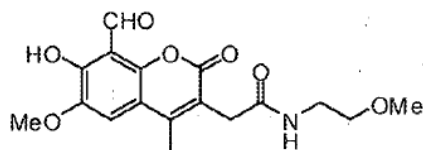


Se añadió el Compuesto 3 (1,0 eq) a la amina. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 48 h. LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se lavó con DCM (3 x 5 ml) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 5b. 5A1,5A4,5A5 utilizaron el método.

Síntesis del Compuesto 6:

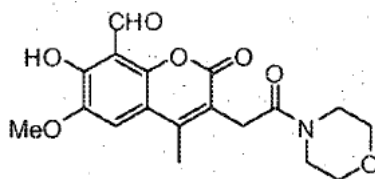


Una mezcla del Compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se purificó por HPLC Prep. para dar el Compuesto 6.



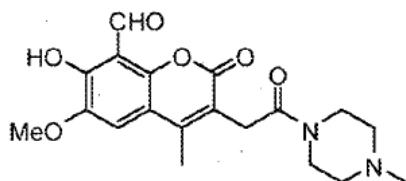
Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida mediante el procedimiento anterior de la amina A1, 18% de rendimiento

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,48 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,22 (s, 1H, ArH), 6,61 (s, 1H, NH), 3,97 (s, 3H, OCH_3), 3,61 (s, 2H, CH_2), 3,46-341 (m, 4H, 2 CH_2), 3,36 (s, 3H, CH_3), 2,55 (s, 3H, CH_3), MS [ESI, MH^+]: 350,1

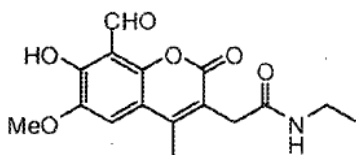


Se obtuvo 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior a partir de la amina A2, 46% de rendimiento

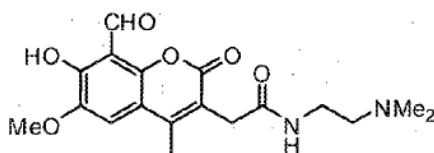
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,45 (s, 1H, OH), 10,59 (s, 1H, CHO), 7,24 (s, 1H, ArH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,78-3,62 (m, 10H), 2,46 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 362,2.



Se obtuvo 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3, 7,7% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400MHz) δ 10,10 (s, 1H, CHO), 7,11 (s, 1H, ArH), 4,44 (d, 1H, J = 12,0 Hz, CH), 4,29 (d, 1H, J = 14,4 Hz, CH), 3,74-2,98 (m, 11H), 2,85 (s, 3H, OCH₃), 2,19 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 375,1.

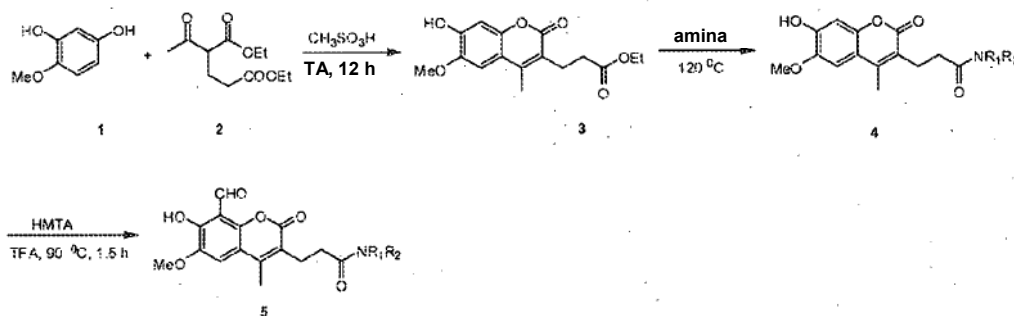


Se obtuvo N-etil-2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior de la amina A4. 18% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,49 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,22 (s, 1H, ArH), 6,48 (ancho, 1H, NH), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,28-3,23 (m, 2H, CH₂), 2,57 (s, 3H, CH₃), 1,13 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 320,2.

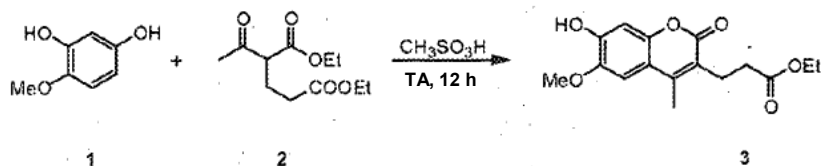


Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior de la amina A6. Rendimiento de 9,2%. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): 10,61 (s, 1H, CHO), 7,26 (s, 1H, ArH), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,69-3,64 (m, 4H, 2CH₂), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 2,95 (s, 6H, 2NCH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 363,3.

Ejemplo 63

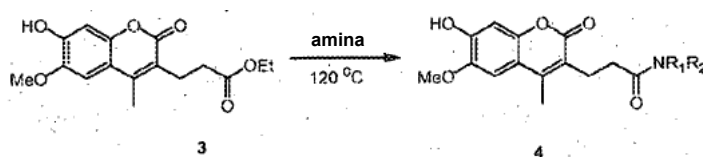


Síntesis del Compuesto 3:



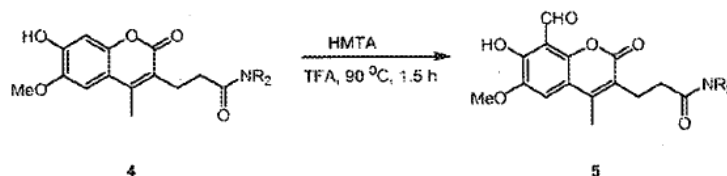
5 A una suspensión del Compuesto 1 (8,8 g, 0,063 mol) en el Compuesto 2 (18 g, 0,078 mol), se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (144 ml) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 12 h. LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el Compuesto 3 en bruto (11,2 g, 59%) como un sólido blanco; MS [ESI, MH^+]: 306,9.

Síntesis del Compuesto 4:

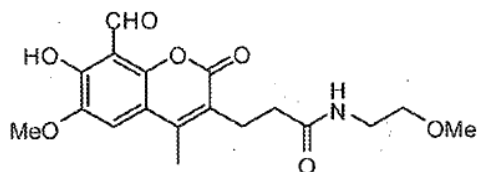


10 Se añadió el Compuesto 3 (1,0 eq) a la amina. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 48 h. La LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con DCM y se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto 4.

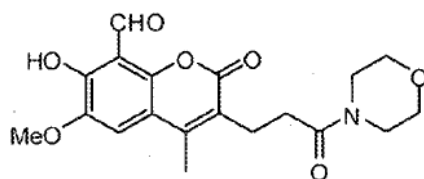
Síntesis del Compuesto 5:



15 Una mezcla del Compuesto 4 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 2 h. LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y proporcionó el compuesto 5.

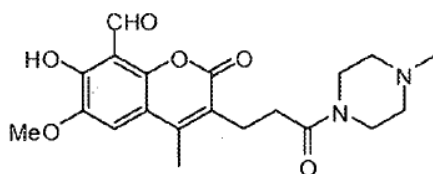


20 Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 23,5% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,42 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,20 (s, 1H, ArH), 3,41 (m, 4H, 2CH_2), 3,30 (s, 3H, CH_3), 2,99 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 2,52-2,48 (m, 5H); MS [ESI, MH^+]: 364,2.

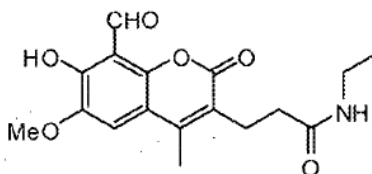


Se obtuvo 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 39,6% de rendimiento.

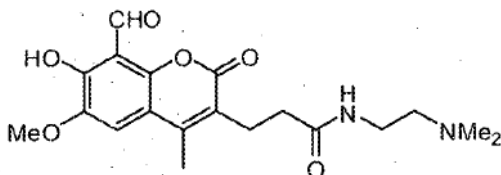
¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,20 (s, 1H, CHO), 6,01 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 3,63-3,60 (m, 4 H, 2CH₂), 3,58-3,55 (m, 4H, 2CH₂), 2,92 (t, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,61 (t, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 376,2.



Se obtuvo 7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3. 4,6% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,61 (s, 1H, CHO), 7,21 (s, 1H, ArH), 3,96 (s, 3H, CH₃), 3,60-3,59 (m, 3H, OCH₃), 2,97 (t, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,64 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 2,50-2,34 (m, 11H); MS [ESI, MH⁺]: 389,2.

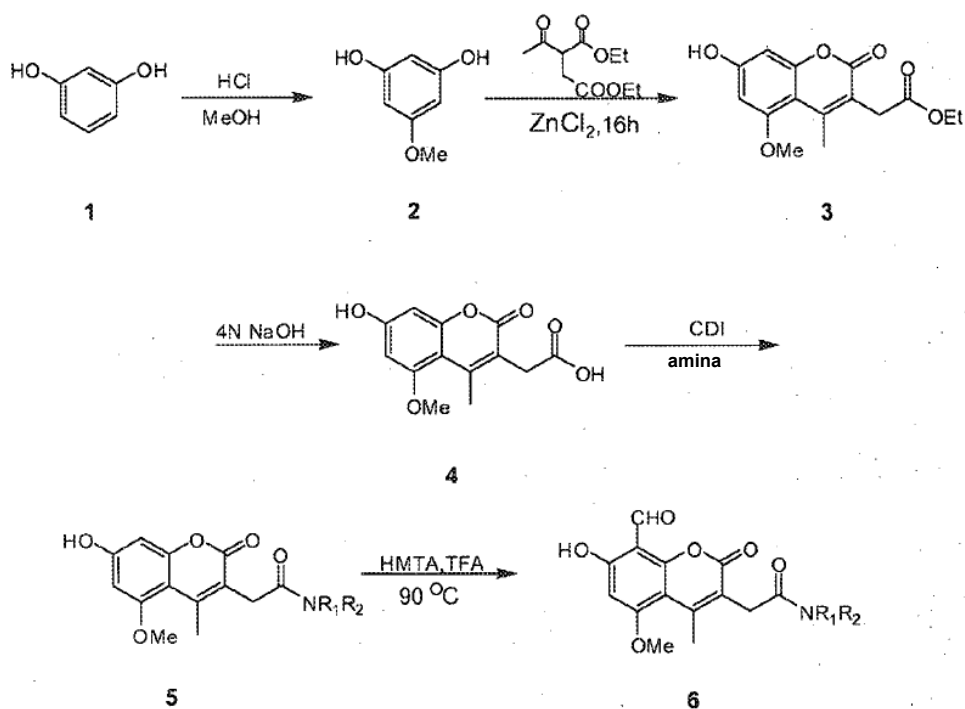


Se obtuvo N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento 1,2%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,39 (s, 1H, OH), 10,58 (s, 1H, CHO), 7,20 (s, 1H, ArH), 5,71 (s, 1H, NH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (t, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂), 2,98 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 2,47 (s, 5H,), 1,11-1,07 (m, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 334,1

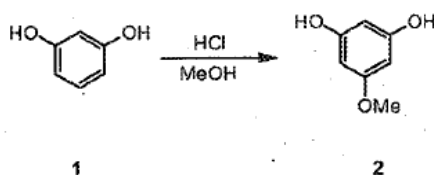


Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida por el procedimiento anterior de la amina A6. 16% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,44 (s, 1H, CHO), 8,24 (s, 1H, OH), 7,46 (s, 1H, ArH), 3,92 (s, 3H, CH₃), 3,41-3,36 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,79 (m, 2H, CH₂), 2,76-2,74 (m, 6H), 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,45-2,30 (m, 2H, CH₂); ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,20 (d, 1H, J = 12,8 Hz, ArH), 5,99 (s, 1H, CHO), 3,93 (s, 3H, CH₃), 3,53-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,26-3,23 (m, 2H, CH₂), 2,99-2,96 (m, 8H), 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,45-2,43 (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 64



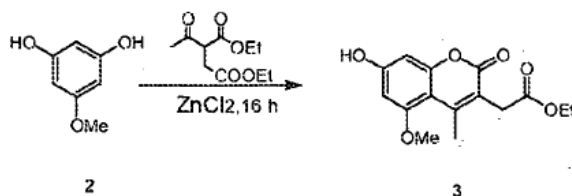
Síntesis del Compuesto 3:



A una solución del Compuesto 1 (1000 g, 7,93 moles) en 1,4-dioxana (2 L) se añadió HCl/MeOH (8 L, saturado con HCl seco a 0°C) en una porción con agitación a TA. La solución resultante se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se controló mediante TLC (PE:EA = 1:1) y HPLC. Después de aproximadamente 16 h (Nota 1), el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 12:1-8:1) para dar el Compuesto 2 (514 g, 46%) como un sólido blanco.

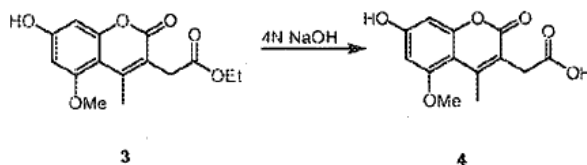
Nota 1: HPLC indicó que el material no se consumió. Sin embargo, el subproducto disustituido aumentaría si la reacción se prolongara.

Síntesis del Compuesto 3:



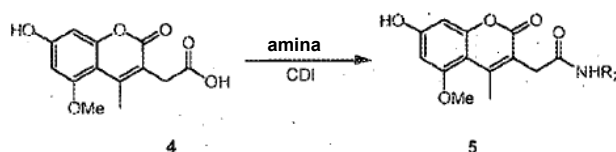
A una suspensión del Compuesto 2 (112 g, 0,8 mol) en acetilsuccinato de dietilo (208 g, 0,96 mol) se añadió ZnCl₂ (112 g, 0,82 mol) en una porción con agitación a temperatura ambiente. La solución de mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. Luego se añadió agua helada (400 ml) seguido de MeOH (1000 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con EA y MeOH (1:1, 800 ml) para proporcionar el producto deseado (35 g, 15%, que contenía aproximadamente 10% de isómero) como un sólido blanco. MS [ESI, MH⁺]: 293

Síntesis del Compuesto 4:



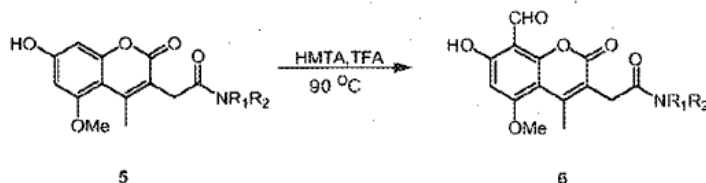
- 5 El compuesto 3 (100 g, 0,34 mol) se añadió en NaOH 4 N (256 ml, 1,03 mol) en porciones con agitación a TA durante la noche. La TLC mostró que el material de partida se consumió completamente. Se añadió HCl 5 N hasta pH = 2. El precipitado se filtró y se lavó con EA, se secó al vacío para dar el Compuesto 4 como un sólido blanco (60 g, 67%).

Síntesis del Compuesto 5:

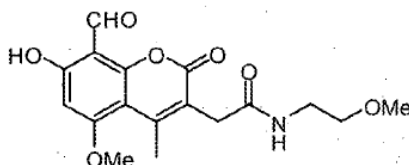


- 10 A una solución del Compuesto 4 (1 eq) en DMF se añadió CDI (1,4 eq) en una porción. La solución se agitó a TA durante 3 h. La TLC mostró que el material de partida se consumió completamente amina (1,4 eq) y se añadió a la solución en una porción. La solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con EA y DCM para dar una suspensión. El precipitado se filtró para dar el producto como sólido.

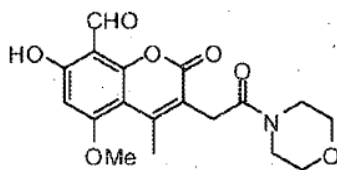
15 Síntesis del Compuesto 6:



- 20 Una mezcla del Compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4 eq) en TFA se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 6.

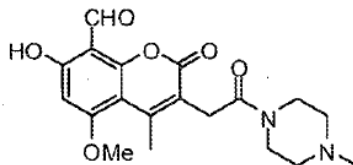


- 25 Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 12% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,56 (s, 1H, OH), 10,34 (s, 1H, CHO), 6,23 (s, 1H, ArH), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,51 (s, 2H, CH₂), 3,37-3,33 (m, 4H, CH₂), 3,28 (s, 3H, CH₃), 2,61 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 350,1



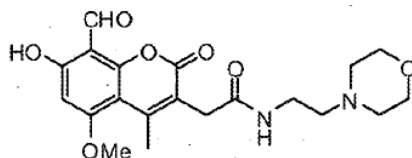
Se obtuvo 7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2, 46% de rendimiento.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,60 (s, 1H, OH), 10,38 (s, 1H, CHO), 6,27 (s, 1H, ArH), 3,92 (s, 3H, CH_3), 3,75-3,62 (m, 10 H), 2,53 (s, 3 H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 362,2



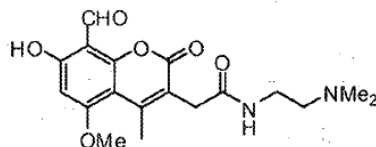
5

Se obtuvo 7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior de la amina A3, 9,2% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,65 (s, 1H, CHO), 5,99 (s, 1H, ArH), 4,41 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz CH_2), 4,22 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz, CH_2), 3,65 (s, 3H, CH_3), 3,59-3,1,5 (m, 8H), 2,83 (s, 3H, CH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 375,1.



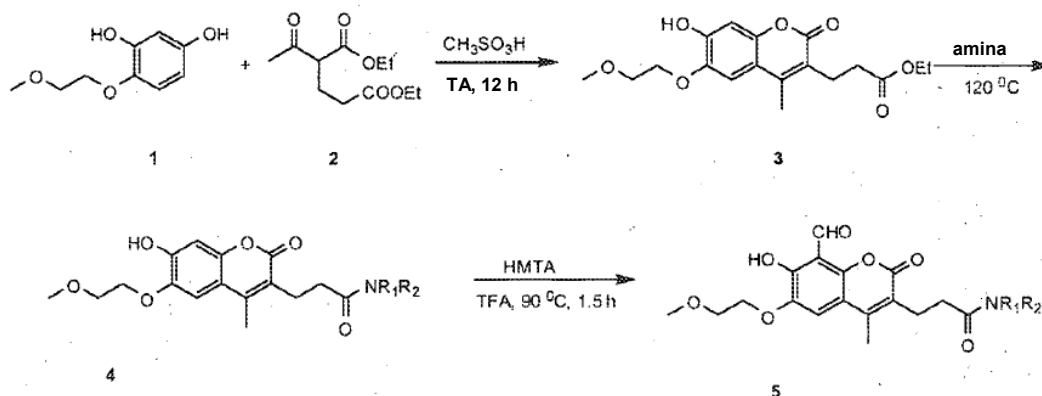
10

Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6, 9,3% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,89 (s, 1H, CHO), 6,23 (s, 1H, ArH), 4,16-3,23 (m, 17H), 2,41 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 405,3



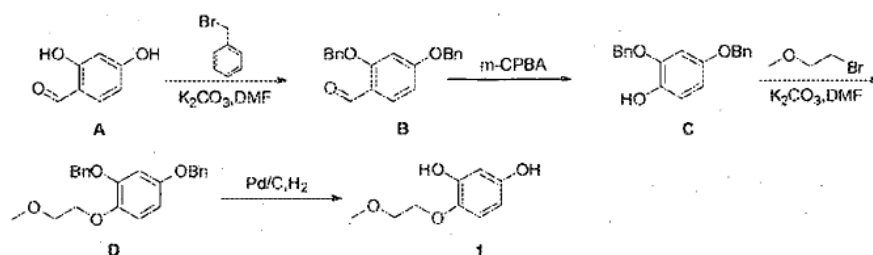
15 Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de A5. Rendimiento del 11% de amina. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,42 (s, 1H, CHO), 6,75 (ancho, 1H, NH), 6,31 (s, 1H, ArH), 3,97 (s, 3H, CH_3), 3,61 (s, 2H, CH_2), 3,37 (t, 2H, $J = 3,2$ Hz, CH_2), 3,28 (s, 3H, CH_3), 2,52 (t, 2H, $J = 3,2$ Hz, CH_2), 2,33 (s, 6H, 2NCH_3); MS [ESI, MH^+]: 363,2.

Ejemplo 65



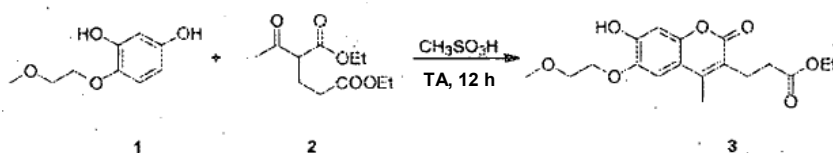
20

Síntesis del Compuesto 1:



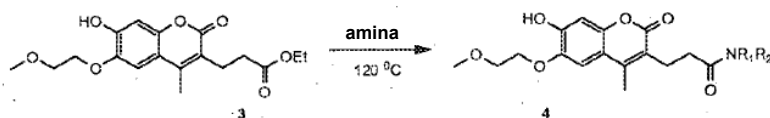
Una mezcla del Compuesto A (200 g, 1,44 mol), BnBr (345 ml, 2,88 mol) y K_2CO_3 (300 g, 2,16 mol) en acetona se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el Compuesto B (421 g, 91,5%). Se añadió ácido meta-perclorobenzoico al 85% (348 g, 1,72 mol), con agitación, a temperatura ambiente, a una solución del Compuesto B (421 g, 1,32 mol) en 4000 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, luego con una solución de $NaHSO_3$ y finalmente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, el residuo se recogió en metanol (2000 ml) y se añadió agua (2000 ml), NaOH (263,8 g, 6,60 mol) y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla se acidificó con HCl concentrado. Uno se extrae con cloruro de metileno y luego se lava con agua hasta neutralidad. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, se obtuvo el Compuesto C (300 g, 74%). Una mezcla del Compuesto C (22 g, 71,89 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (13,4 ml, 14,38 mmol) y K_2CO_3 (30 g, 21,57 mmol) en DMF se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el Compuesto D (20 g, 84%). Una suspensión del Compuesto D (20 g, 54,94 mmol) y Pd/C (4,0 g) en metanol (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo 2 atm de H_2 (30 PSI). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 1 (9,7 g, 95%).

Síntesis del Compuesto 3:



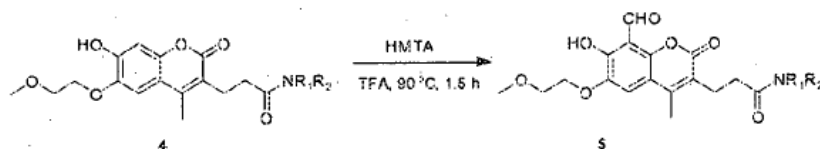
El Compuesto 1 (9,7 g, 52,7 mmol) y el Compuesto 2 (12,1 g, 52,7 mmol) se añadieron a CH_3SO_3H (500 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 12 h. LCMS indicó que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se agitó durante 30 min. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó y proporcionó el compuesto bruto 3 (19,5 g, 100%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 4:

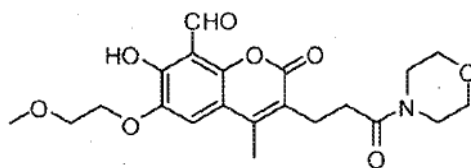


Se añadió el Compuesto 3 (1,0 eq) a la amina. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 48 h. La LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con DCM y se concentró al vacío y proporcionó el compuesto 4.

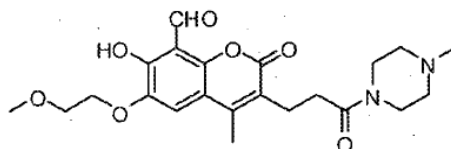
Síntesis del Compuesto 5:



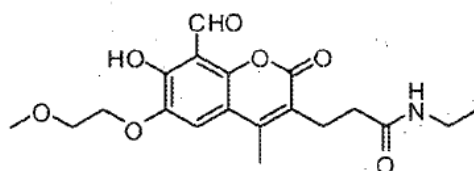
Una mezcla del Compuesto 4 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA (100 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 2 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y proporcionó el Compuesto 5.



Se obtuvo 7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior de la amina A2. 40% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 10,56 (s, 1H, CHO), 7,36 (s, 1H, ArH), 4,24-4,21 (m, 2H, CH_2), 3,83 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,76-3,66 (m, 8H), 3,47 (s, 3H, CH_3), 2,95-2,91 (m, 2H, CH_2), 2,69-2,65 (m, 2H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 420,1.

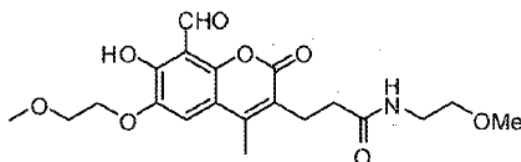


Se obtuvo 7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3, 20% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400MHz) δ 10,06 (s, 1H, CHO), 7,12 (s, 1H, ArH), 4,57 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 2H, CH_2), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,45 (s, 3H, OCH_3), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 5 H), 2,97 - 2,94 (m, 2 H), 2,76 - 2,74 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 433,2.

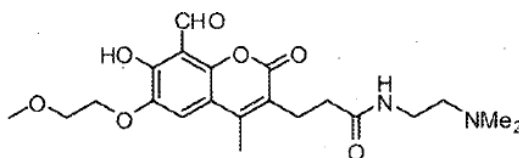


Se obtuvo N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior de la amina A4, 12% de rendimiento.

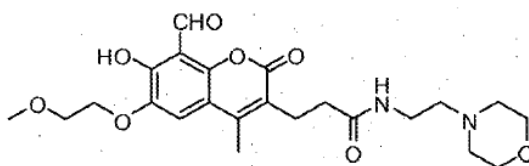
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 12,36 (s, 1H, OH), 10,58 (s, 1H, CHO) 7,38 (s, 1H, ArH), 4,25-4,22 (m, 2H, CH_2), 3,79 - 3,77 (m, 2H, CH_2), 3,44 (s, 3H, OCH_3), 3,26 - 3,23 (m, 2H, CH_2), 2,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,48 - 2,42 (m, 5H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 378,1.



Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida por el procedimiento anterior de la amina A1. 12% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 12,41 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, OH), 10,59 (s, 1H, CHO) 7,38 (s, 1H, ArH), 4,24 (t, $J = 4,6$ Hz 2H, CH_2), 3,79 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,45 (s, 3H, OCH_3), 3,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H, 2 CH_2), 3,30 (s, 3H, OCH_3), 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,26 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 408,1.

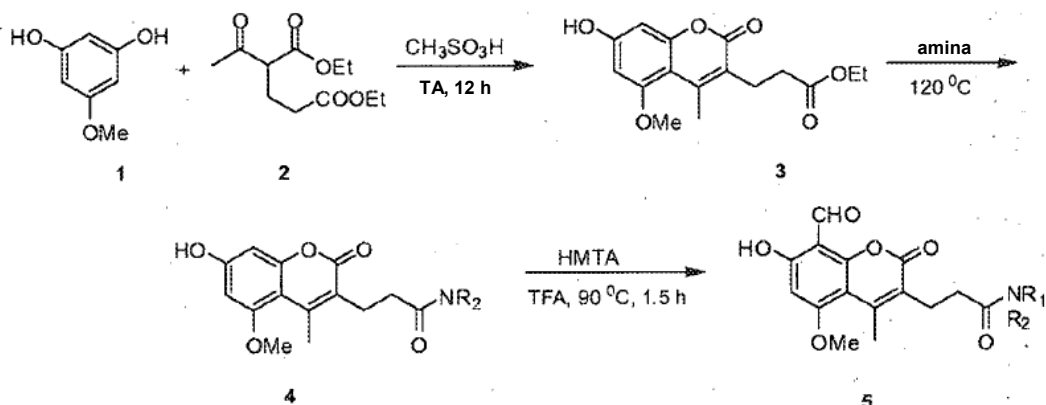


Se obtuvo N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6, 9% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400MHz) δ 9,66 (s, 1H, CHO), 6,76 (s, 1H, ArH), 3,89 (s, 2H, CH_2), 3,70 (s, 2H, CH_2), 3,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,35 (s, 3H, OCH_3), 3,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,86 (s, 6H, 2 NCH_3), 2,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 421,2.

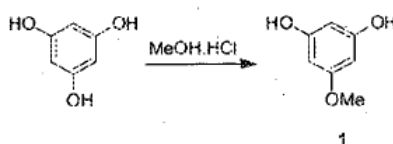


Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior de la amina A2, 13% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400MHz) δ 9,64 (s, 1H, CHO), 6,75 (s, 1H, ArH), 4,09 (d, J = 12,8 Hz, 2H, CH_2), 3,88 (s, 2H, CH_2), 3,83 (d, J = 13,6 Hz, 2H, CH_2), 3,77 (s, 4H, CH_2), 3,70 (s, 2H, CH_2), 3,36 (d, J = 2,0 Hz, 3H, OCH_3), 3,30 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 3,15 (t, J = 11,6 Hz, 2H, CH_2), 2,58 (s, 2H, CH_2), 2,32 (s, 2H, CH_2), 2,05 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 463,2.

Ejemplo 66

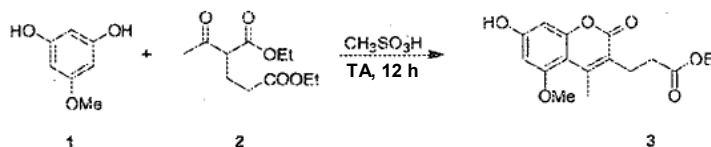


Síntesis del Compuesto 1:



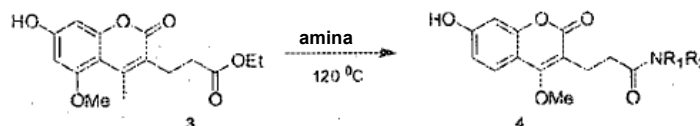
La solución del compuesto (50 g, 396,82 mmol) en disolvente (metanol:1,2-dioxano = 4:1, 1000 ml) se agitó a 0°C bajo HCl (gas) durante 1 hora, luego la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 1 (33 g, 58,9%).

Síntesis del Compuesto 3:



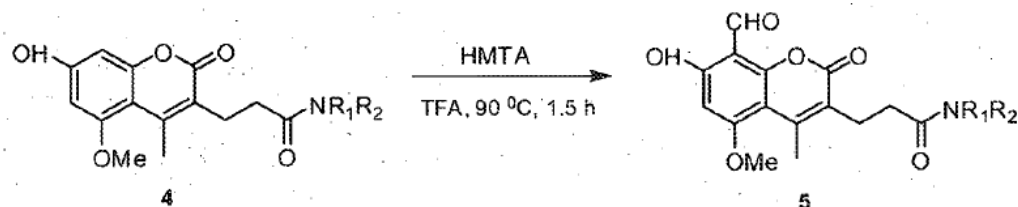
El Compuesto 1 (25 g, 0,178 mol) y el Compuesto 2 (40,7 g, 0,178 mol) se añadieron a $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó y proporcionó el compuesto bruto 3 (10,2 g, 18,6%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 4:

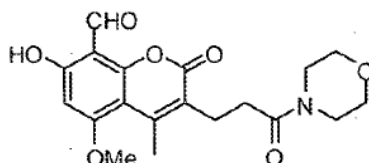


Se añadió el Compuesto 3 (1 eq) a la amina (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 48 h. La LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con DCM, se concentró al vacío y proporcionó el Compuesto 4.

Síntesis del Compuesto 5:

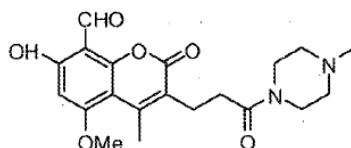


Una mezcla del Compuesto 4 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA (100 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 2 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y proporcionó el Compuesto 5.

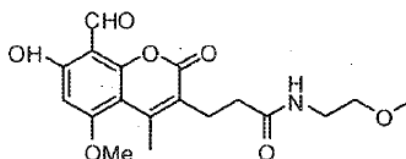


Se obtuvo el 7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2, 15% de rendimiento.

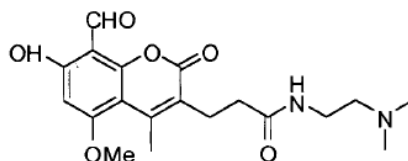
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,38 (s, 1H, CHO), 6,27 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, ArOCH_3), 3,70-3,56 (m, 8H, CH_2), 2,94-2,90 (m, 2H, CH_2), 2,58 (s, 3H, CH_3), 2,58-2,53 (m, 2H, CH_2); MS [ESI, MH^+]: 376,2.



Se obtuvo el 7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior de la amina A3. 9,2% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD , 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H, CHO), 6,44 (s, 1H, ArH), 3,97 (s, 3H, ArOCH_3), 3,29-3,27 (m, 5H, CH_2), 2,93 (s, 3H, CH_3), 2,92 - 2,87 (m, 4H, CH_2), 2,596 - 2,593 (m, 6H, CH_2); MS [ESI, MH^+]: 389,2.

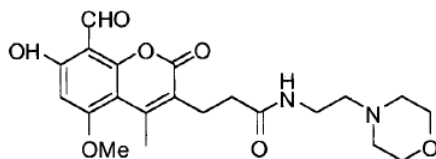


Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. Rendimiento del 13%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,36 (s, 1H, CHO), 6,30 (s, 1H, -NH), 6,26 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, ArOCH_3), 3,44-3,43 (m, 4H, 2CH_2), 3,31 (s, 3H, OCH_3), 2,95 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2), 2,56 (s, 3H, CH_3), 2,47 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 364,1.



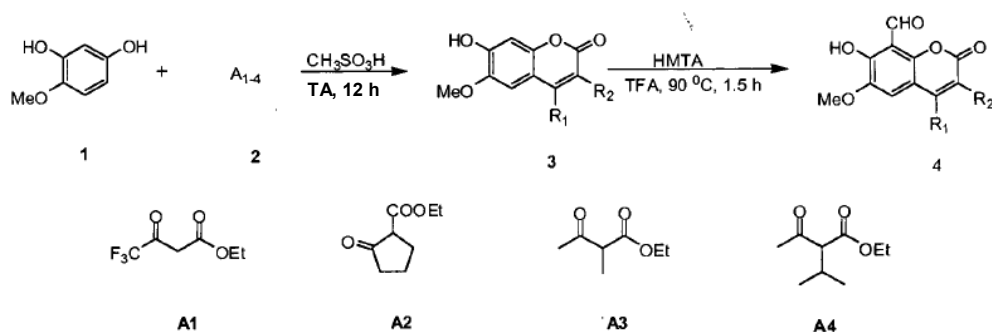
Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior de la amina A1. 10% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H,

CHO), 6,10 (s, 1 H, ArH), 6,26 (s, 1H, ArH), 3,81 (s, 3H, ArOCH₃), 3,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz CH₂), 3,32 (t, 2H, J = 6,0 Hz CH₂), 2,95 (s, 6H, 2CH₃), 2,72 (t, 2 H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,39 (t, 2 H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,37 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 377,1.



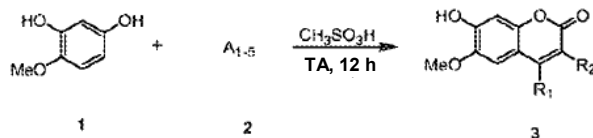
- 5 Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 7,8% de rendimiento. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,26 (s, 1H, CHO), 6,42 (s, 1H, -NH), 5,89 (s, 1H, ArH), 4,05 (s, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, ArOCH₃), 3,87-3,51 (m, 8H, CH₂), 3,14 (s, 2H, CH₂), 2,93 (t, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃), 2,43-2,36 (m, 2H, CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 419,2.

Ejemplo Comparativo 67



10

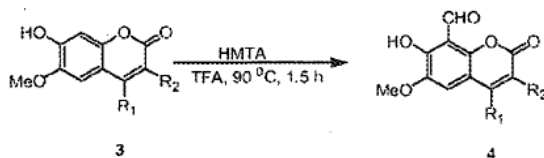
Síntesis del Compuesto 3:



15

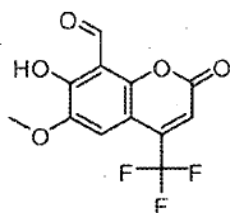
A una suspensión del Compuesto 1 (1 eq), Compuesto 2 (1,2 eq), se añadió CH₃SO₃H en una porción. La mezcla se agitó a TA 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el compuesto bruto 3 y se usó en el siguiente paso directamente.

Síntesis del Compuesto 4:

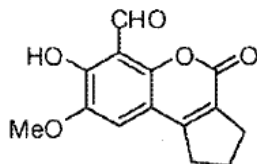


20

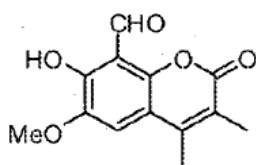
Una mezcla del Compuesto 3 (1 eq) y HMTA (4 eq) en TFA se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. La LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 4.



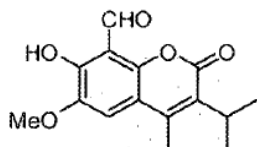
Se obtuvo el 7-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-4-(trifluorometil)-2H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior a partir del intermedio A1. Rendimiento del 39,6%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,69 (s, 1H, OH), 10,59 (s, 1H, CHO), 7,23 (s, 1H, ArH), 6,72 (s, 1H, CH), 3,96 (s, 3H, OCH_3); MS [ESI, MH^+]: 289,0.



- 5 Se obtuvo el 7-hidroxi-8-metoxi-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[c]cromeno-6-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir del intermedio A3. Rendimiento 8,9%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,47 (s, 1H, OH), 10,63 (s, 1H, CHO), 7,01 (s, 1H, ArH), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 3,08-3,04 (m, 2H, CH_2), 2,96-2,92 (m, 2H, CH_2), 2,25-2,22 (m, 2H, CH_2); MS [ESI, MH^+]: 261,1.

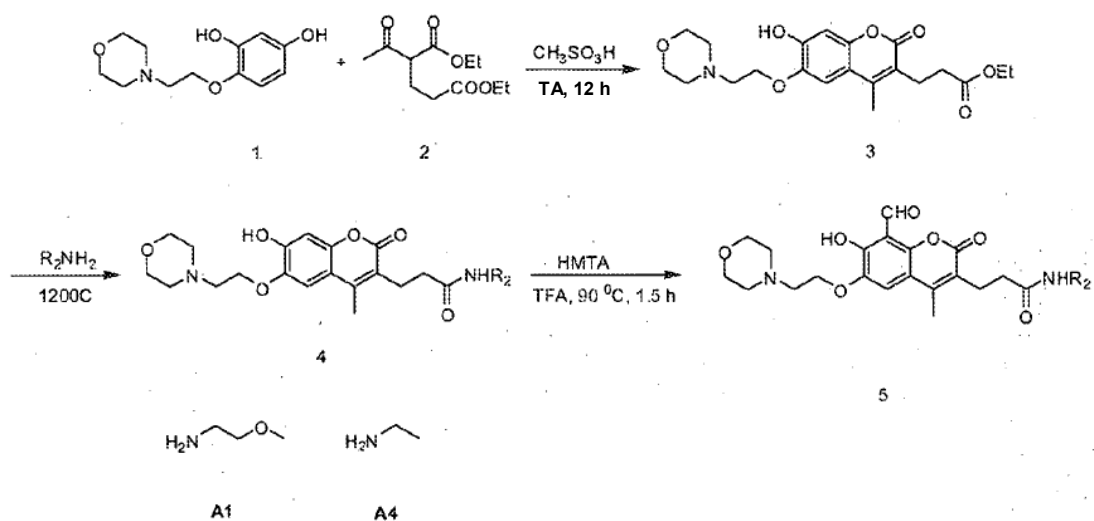


- 10 Se obtuvo el 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dimetil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir del intermedio A3. Rendimiento del 1,2%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,38 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,18 (s, 1H, ArH), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 2,38 (d, 3H, $J = 80$ Hz CH_3), 2,20 (d, 3H, $J = 8,0$ Hz CH_2); MS [ESI, MH^+]: 249,1.

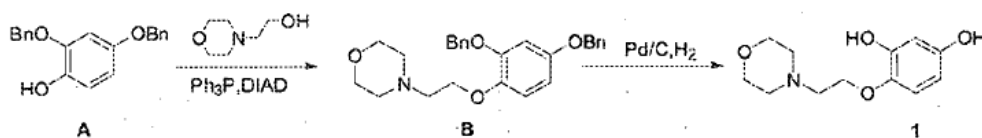


- 15 Se obtuvo el 7-hidroxi-3-isopropil-6-metoxi-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir del intermedio A4. Rendimiento del 5%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,38 (s, 1H, OH), 10,61 (s, 1H, CHO), 7,24 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz, ArH), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 2,38 (m, 1H, CH), 2,41 (s, 3H, CH_3), 1,37-1,35 (m, 6H).

Ejemplo 68

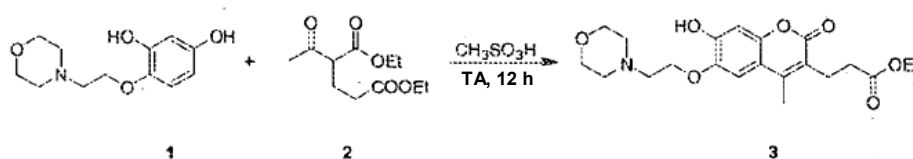


Síntesis del Compuesto 1:



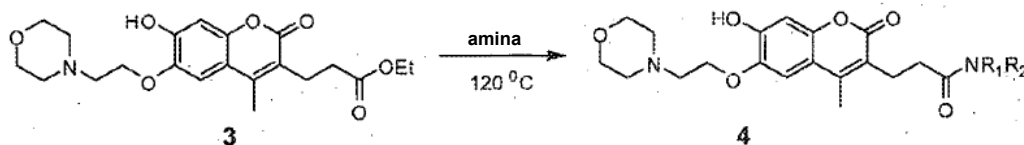
A una solución del Compuesto A (55 g, 179,74 mmol), 2-morfolinoetanol (23,5 g, 179,74 mmol) y trifetilfosfina (56,5 g, 215,69 mmol) en THF, se añadió DIAD (43,5 g, 215,69 mmol) en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto B (52,6 g, 69,8%). Una suspensión del Compuesto B (52,6 g, 125,54 mmol), CH₃COOH (100 ml) y Pd/C (14,0 g) en metanol (800 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo 2 atm de H₂ (30 PSI). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 1 (30 g, 98%).

Síntesis del Compuesto 3:



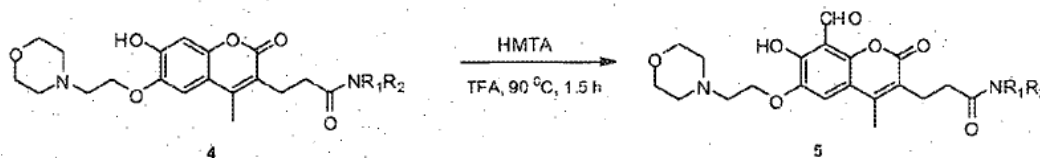
Una mezcla del Compuesto 1 (6,7 g, 28,0 mmol) y Compuesto 2 (7,06 g, 28,0 mmol) en ácido metanosulfónico se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el Compuesto 3 (5,0 g, 44%).

Síntesis del Compuesto 4:

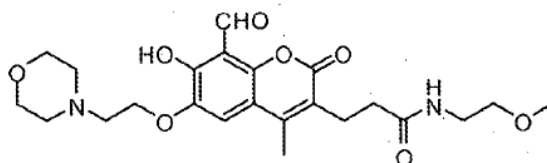


Se añadió el Compuesto 3 (1,0 eq) a amina (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 48 h. La LC-MS mostró que el material de partida casi se consumió por completo. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con DCM (3 x 5 ml) y se concentró al vacío y proporcionó el Compuesto 4.

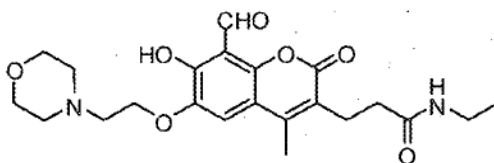
Síntesis del Compuesto 5:



Una mezcla del Compuesto 4 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA (100 mL) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 2 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC Prep. y proporcionó el Compuesto 5.

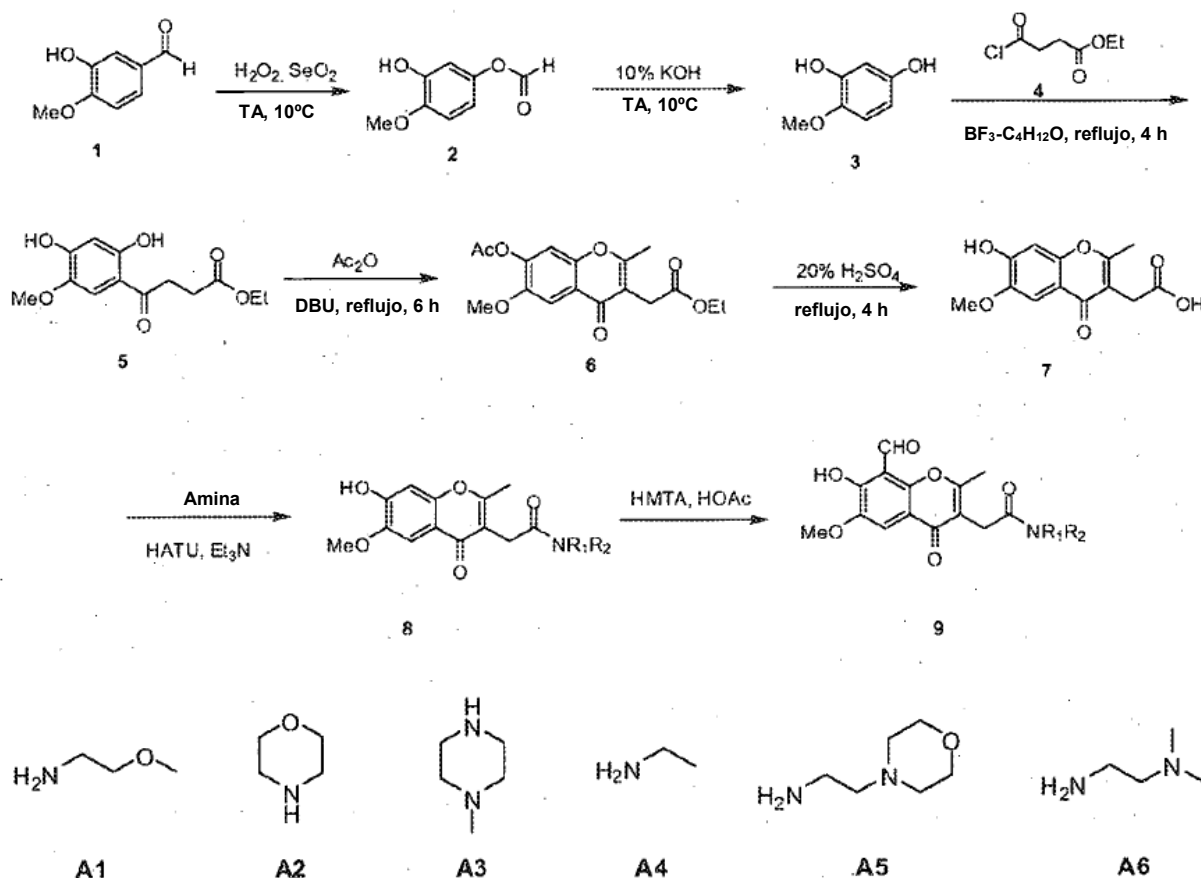


Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-6-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 10% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 10,11 (s, 1H, CHO), 7,31 (s, 1H, ArH), 4,39 (t, J = 4,4 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (d, J = 12,4 Hz, 2H, CH_2), 3,79 (t, J = 12,4 Hz, 2H, CH_2), 3,64-3,58 (m, 4H, CH_2), 3,32-3,25 (m, 4H, CH_2), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 3,07 (s, 3H, OCH_3), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,24 (s, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 462,23.

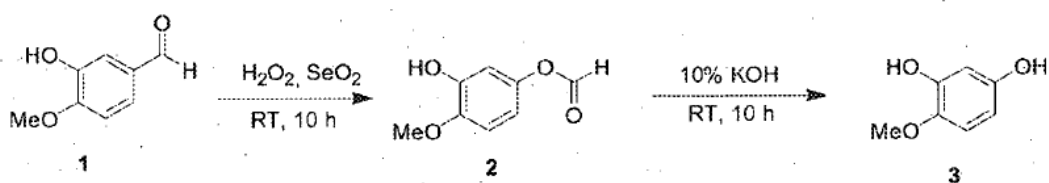


Se obtuvo la N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-4-metil-6-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 7,4% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 9,97 (s, 1H, CHO), 7,25 (s, 1H, ArH), 4,35 (t, J = 4,4 Hz, 2H, CH_2), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 2H, CH_2), 3,79 (t, J = 12,8 Hz, 2H, CH_2), 3,61-3,55 (m, 4H, CH_2), 3,26-3,23 (m, 2H, CH_2), 2,95 - 2,64 (m, 4H), 2,21 - 2,18 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, CH_3); EM [ESI, MH^+]: 433,2.

Ejemplo 69



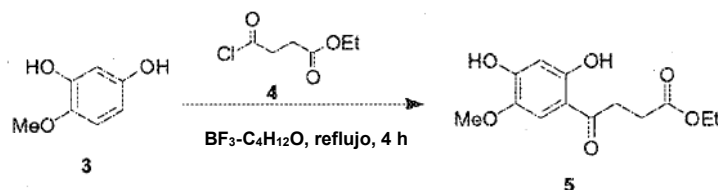
Síntesis de 4-metoxibenceno-1,3-diol



A una solución del Compuesto 1 (300 g, 1,98 mol) y SeO_2 (17,4 g, 0,15 mol) en DCM (4 L) se le añadió H_2O_2 (512 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se controló mediante TLC.

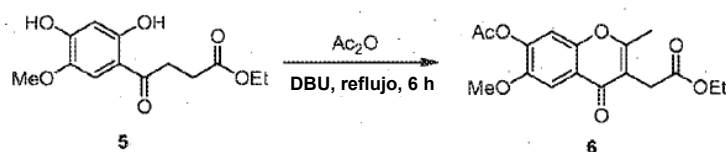
Después de que el STM se consumiera por completo, la mezcla de reacción se lavó con 10% ac. de NaHSO_3 (1 L), seguido de Na_2CO_3 (1 L) y salmuera (1 L) sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para obtener el compuesto bruto 2 sin purificación adicional. El compuesto 2 bruto se disolvió en una mezcla de MeOH (3 L) y KOH acuoso al 10% (2 L) y se agitó a TA durante la noche. Después de eliminar el MeOH, la mezcla se acidificó con HCl 6 M a pH = 3 y se extrajo con DCM (2 LX 8). La fase de DCM combinada se lavó con salmuera y se secó sobre NaSO_4 , concentrado. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EA:PE = 6:1 a EA:PE = 4:1) para dar 4-metoxibenceno-1,3-diol (140 g, 50,5% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (MeOD, 400MHz): δ 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H, ArH), 6,18 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H, ArH), 3,73 (s, 3H, CH_3).

Síntesis de 4-(2,4-dihidroxi-5-metoxifenil)-4-oxobutanoato de etilo:



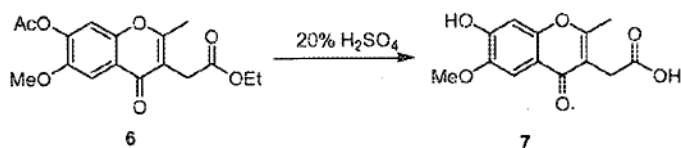
A una suspensión del Compuesto 3 (15 g, 0,11 mol) y Compuesto 4 (21 g, 0,13 mol) en dicloroetano (300 ml) se añadió $\text{BF}_3\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (15 g, 0,11 mol) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego se enfrió a TA. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el 4-(2,4-dihidroxi-5-metoxifenil)-4-oxobutanoato de etilo en bruto (20 g, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS [ESI, MH^+]: 268,1.

Síntesis de 2-(7-acetoxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetato de etilo



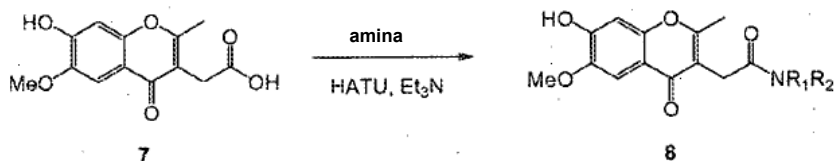
La mezcla del Compuesto 5 (20 g, 0,07 mol), Ac_2O (31 g, 0,29 mol) y DBU (9 g, 0,55 mol) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se disolvió en DCM (400 ml), luego la solución se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el 2-(7-acetoxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetato de etilo (12 g, 48% de rendimiento). MS [ESI, MNa^+]: 356,9.

Síntesis de ácido 2-(7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il) acético



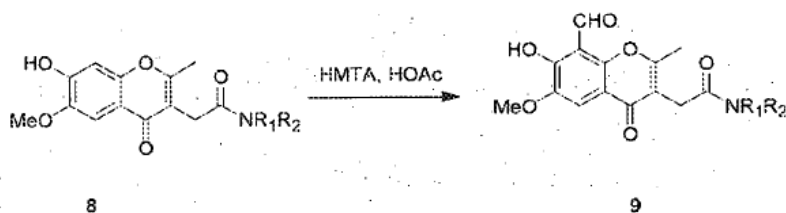
La suspensión del Compuesto 6 (12,0 g, 0,036 mol) en H_2SO_4 al 20% (80 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a TA, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y EA, se secó para dar el ácido 2-(7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acético (8 g, 85%). MS [ESI, MNa^+]: 286,8.

Síntesis del Compuesto 8:

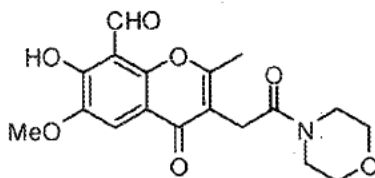


A la suspensión del Compuesto 7 (1 eq) y HATU (1 eq) en DMF se añadió Et_3N (2 eq) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Luego se agregó amina (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante otras 10 h. La DMF se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con MeOH, el precipitado formado se filtró, se lavó con EA y se secó para dar el Compuesto 8.

Síntesis del Compuesto 9:

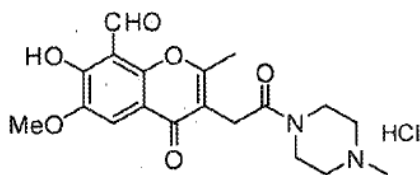


Una mezcla del Compuesto 8 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 90°C bajo N₂ durante 1,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 9.

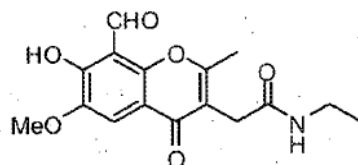


El 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4H-cromeno-8-cabaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2, 12% de rendimiento.

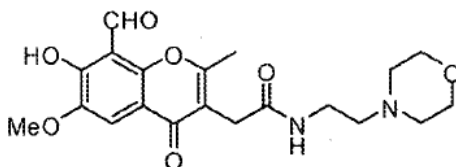
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,80 (s, 1H, OH), 10,53 (d, 1H, J = 1,2 Hz, CHO), 7,68 (s, 1H, ArH), 3,97 (s, 3H, ArOCH₃), 3,77-3,61 (m, 10H), 2,53 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 362,0.



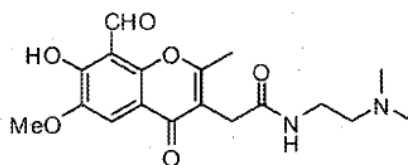
Se obtuvo el hidrocloreuro de 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 8% de rendimiento. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,47 (s, 1 H, ArH), 6,02 (s, 1H, CHO), 3,93 (s, 3H, CH₃), 3,58-3,54 (m, 10H), 2,95 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 375,1.



Se obtuvo N-etil-2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 9% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,53 (d, 1H, J = 0,8 Hz, CHO), 7,69 (s, 1H, ArH), 6,50 (ancho, 1H, NH), 3,99 (s, 3H, ArOCH₃), 3,42 (s, 2H, CH₂), 3,22-3,18 (m, 2H, CH₂), 2,62 (s, 3H, CH₃), 1,09 (t, 3H, J = 0,8 Hz, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 320,1.

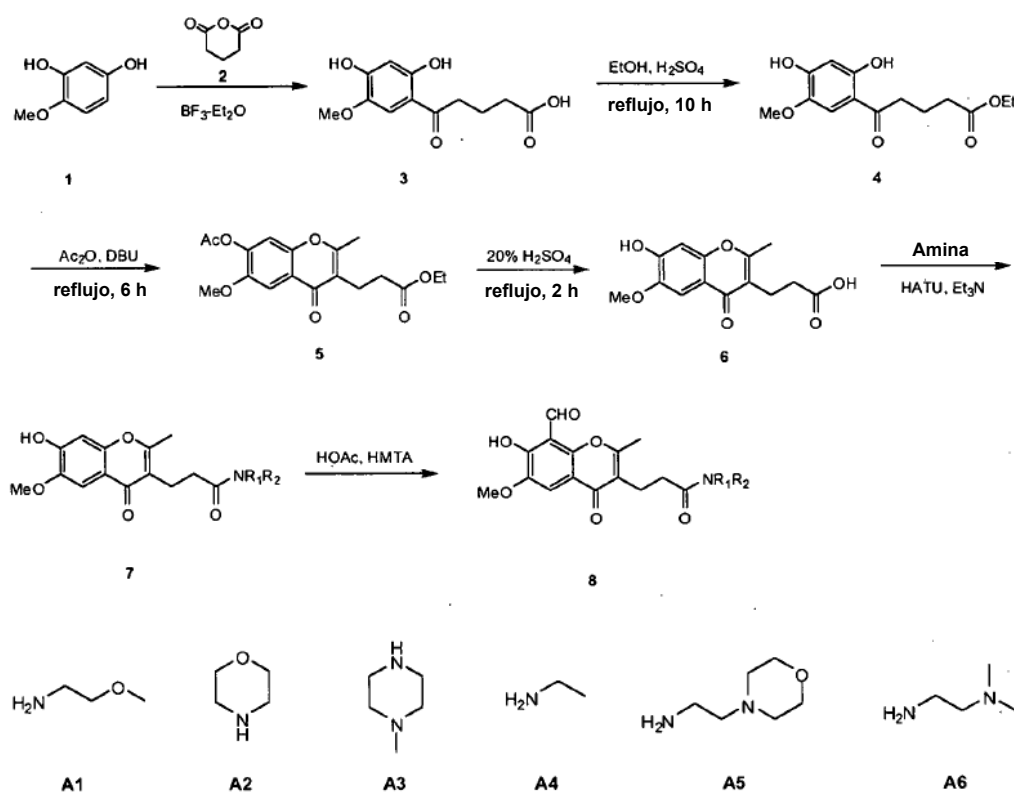


Se obtuvo la 2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 9% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,21 (s, 1H, CHO), 7,26 (s, 1H, ArH), 4,14 (d, 2H, J = 12,4 Hz, CH₂), 3,88-3,82 (m, 6H, 3CH₂), 3,67 (t, 4H, J = 6,0 Hz, 2CH₂), 3,53 (s, 2H, CH₂), 3,40 (d, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,47 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 405,1.

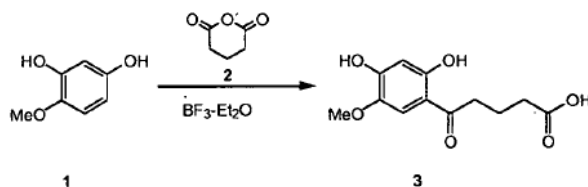


Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 8% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 10,26 (s, 1H, CHO), 7,32 (s, 1H, ArH), 3,88 (s, 3H, CH_3), 3,66 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz, CH_2), 3,56 (s, 2H, CH_2), 3,37 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz, CH_2), 2,97 (s, 6H, 2 CH_3), 2,50 (s, 3H, CH_3) MS [ESI, MH^+]: 363,1.

Ejemplo comparativo 70

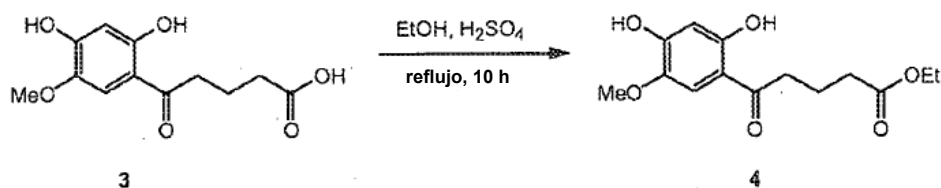


Síntesis del Compuesto 3:



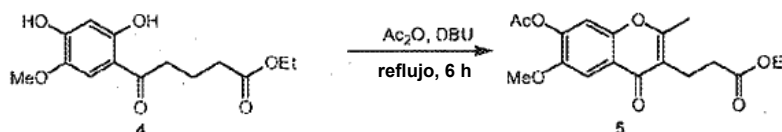
A una suspensión del Compuesto 1 (15 g, 0,11 mol) y Compuesto 2 (21 g, 0,13 mol) en dicloroetano (300 ml), se añadió $\text{BF}_3\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ (15 g, 0,11 mol) en una porción. La mezcla se agitó primero a TA durante 4 h, luego se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a TA, el precipitado formado se filtró y se lavó con agua y EA, se secó para proporcionar el Compuesto 3 bruto (20 g, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Síntesis del Compuesto 4:



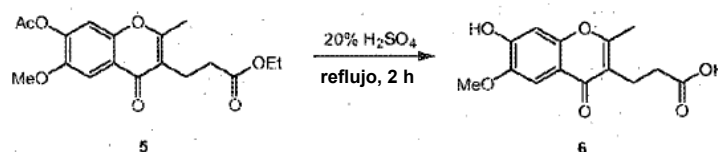
A una suspensión del Compuesto 3 (38 g, 0,15 mol) en EtOH (300 mL) se añadió H_2SO_4 (1 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el Compuesto 4 (30 g, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo.

5 Síntesis del Compuesto 5:



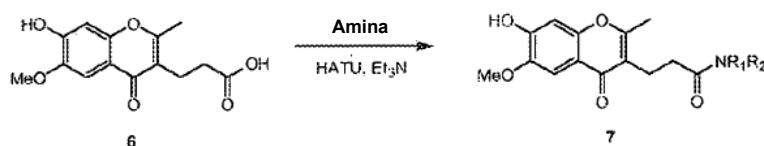
La mezcla del Compuesto 4 (30 g, 0,11 moles de Ac_2O (43,4 g, 0,42 moles) y DBU (15 g, 0,10 moles) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se disolvió en DCM (400 ml), la solución se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el Compuesto 5 (19 g, 50% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H, ArH), 7,14 (s, 1H, ArH), 4,10 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 3,91 (s, 3H, CH_3), 2,84 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2), 2,60 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2), 2,46 (s, 3H, CH_3), 1,57 (s, 3H, CH_3), 1,22 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

Síntesis del Compuesto 6:



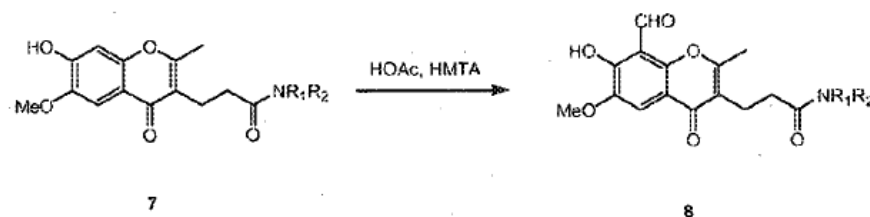
La suspensión del Compuesto 5 (19 g, 0,054 mol) en H_2SO_4 al 20% (160 ml) se calentó a reflujo durante 4 h, después de enfriar a TA, el precipitado formado se filtró, se lavó agua y EA y se secó para dar el Compuesto 6 (12 g, 80%). ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,43 (s, 1H, ArH), 6,84 (s, 1H, ArH), 3,93 (s, 3H, ArOCH_3), 2,81 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2), 2,53 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2), 2,47 (s, 3H, CH_3).

Síntesis del Compuesto 7:

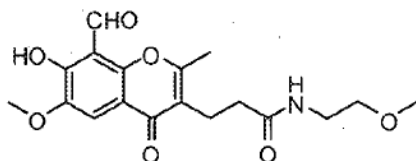


A la suspensión del Compuesto 6 (1 eq) y HATU (1,05 eq) en DMF se añadió Et_3N (1,1 eq) gota a gota a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió amina (1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante otras 10 h. DMF se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con MeOH, el precipitado formado se filtró y se lavó con EA y se secó para dar el Compuesto 7.

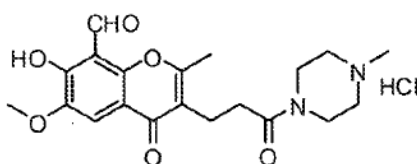
Síntesis del Compuesto 8:



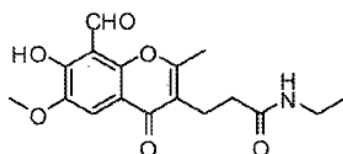
Una mezcla del Compuesto 7 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 120°C bajo N₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se controló mediante LCMS. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 8.



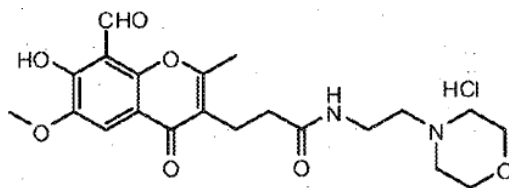
- 5 Se obtuvo 3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. Rendimiento 9%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,78 (s, 1H, OH), 10,54 (s, 1H, CHO), 7,72 (s, 1H, ArH), 6,03 (ancho, 1H, NH), 4,00 (s, 3H, ArOCH₃), 3,42 (s, 4H, 2CH₂), 3,31 (s, 3H, OCH₃), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,55-2,51 (m, 5H). MS [ESI, MH⁺]: 364,0.



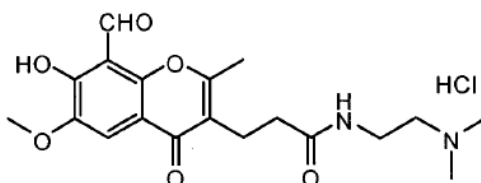
- 10 Se obtuvo el hidrocloreto de 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído por el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 13% rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,12 (s, 1H, CHO), 7,15 (s, 1H, ArH), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,82 (s, 3H, ArOCH₃), 3,63 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,12 (m, 2H, CH₂), 2,98 (s, 3H, NCH₃), 2,66 (m, 4H), 2,43 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 389,3



- 15 Se obtuvo la N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento 9%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 12,78 (s, 1H, OH), 10,51 (s, 1H, CHO), 7,67 (s, 1H, ArH), 6,21 (s, 1H, NH), 3,97 (s, 3H, ArOCH₃), 3,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,86 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 2,53 (m, 5H), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 334,1.

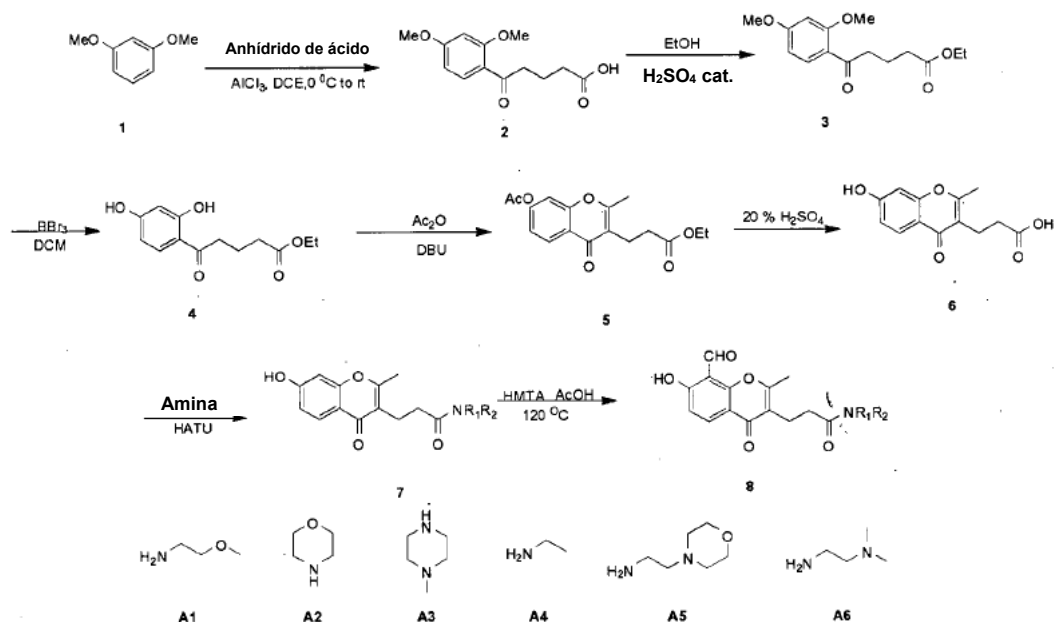


- 20 El hidrocloreto de 3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 12% rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,07 (s, 1H, CHO), 7,10 (s, 1H, ArH), 4,13 (d, 2H, J = 12,0 Hz, CH₂), 3,86 (d, 2H, J = 12,0 Hz, CH₂), 3,78 (s, 3H, ArOCH₃), 3,62 (m, 4H, 2CH₂), 3,34 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,23 (q, 2H, J = 12,0 Hz, CH₂), 2,68 (t, 2H, J = 8,0 Hz, CH₂), 2,43 (m, 5H). MS [ESI, MH⁺]: 419,2

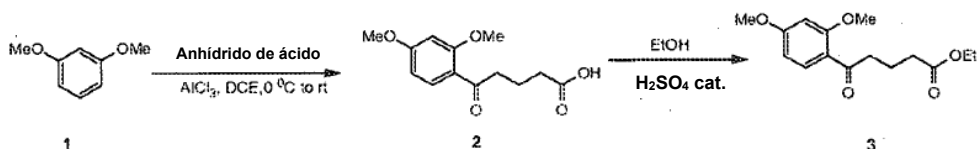


- 25 Se obtuvo el hidrocloreto de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 11% de rendimiento ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,10 (s, 1H, CHO), 7,15 (s, 1H, ArH), 3,80 (s, 3H, ArOCH₃), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,30 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 2,94 (s, 6H, 2CH₃), 2,70 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 2,41 (m, 5H). MS [ESI, MH⁺]: 377,1.

Ejemplo comparativo 71



5 Síntesis del Compuesto 3:

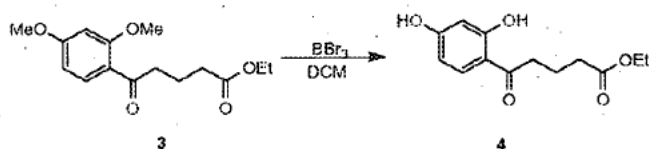


Se disolvió anhídrido glutárico en 3000 ml de 1,2-DCE, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota AlCl_3 (138,3 g, 1,04 mol) con agitación a 0°C, a la suspensión anterior se le añadió una solución del Compuesto 1 (110,4 g, 0,8 mol) en 600 ml de 1,2-DCE a partir de un embudo de goteo durante un período de 30 minutos, la solución de la mezcla se agitó a TA durante 30 min y la TLC (PE:EA = 1:1) mostró que el material de partida se consumió completamente. La solución anterior se vertió en 1000 ml de agua con hielo, las capas orgánicas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (500 x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (500 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó para obtener el Compuesto 2 bruto y se usó en el siguiente paso directamente.

La solución del Compuesto 2 crudo en EtOH (1000 ml) y H_2SO_4 (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La LC-MS mostró que el material de partida se había consumido por completo. Después de enfriar, se eliminó el disolvente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con PE (300 ml) para dar (160 g, 65%) el Compuesto 3 como un sólido blanco.

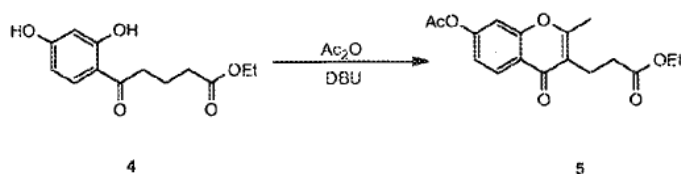
MS [ESI, MH^+]: 280.

Síntesis del Compuesto 4:



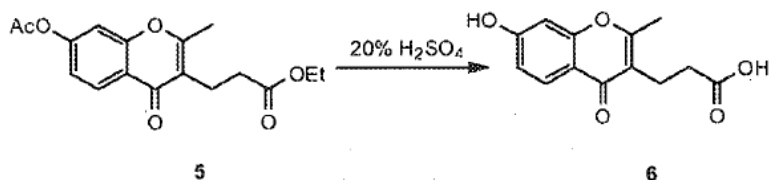
A una solución del Compuesto 3 (160 g, 0,57 mol) en DCM seco (1900 ml) se añadió BBr_3 (1142 g, 3,42 mol) en porciones con agitación a -70°C, la solución de reacción se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de 1000 ml de etanol a -70°C, el solvente se eliminó, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 4 (80 g, 56%) como un sólido blanco MS [ESI, MH^+]: 253,0.

Síntesis del Compuesto 5:



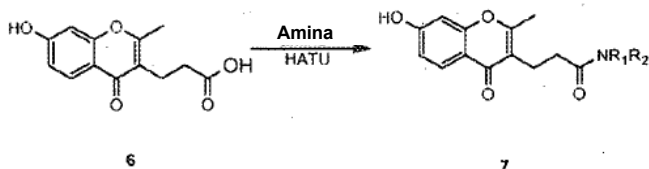
- 5 A una suspensión del Compuesto 4 (42,8 g, 0,17 mol) en AC2O (69 g, 0,68 mol) se añadió DBU (20,7 g, 0,14 mol) en una porción. La solución se agitó a 120°C durante 16 h, la TLC (PE:EA = 5:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. Después de enfriar, el residuo se vertió en 500 ml de agua helada, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (150 x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron en gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 5 (40 g, 76%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 6:



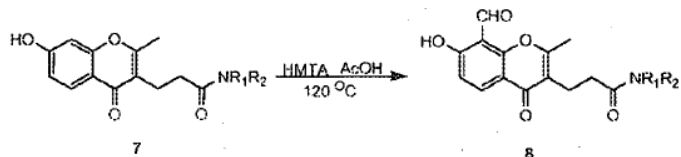
- 10 El Compuesto 5 (33 g, 0,103 mol) en H₂SO₄ al 20% (500 ml) se calentó a 100°C durante la noche, después de enfriar, los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM tres veces para dar (20 g, 78%) el Compuesto 6 como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 7:

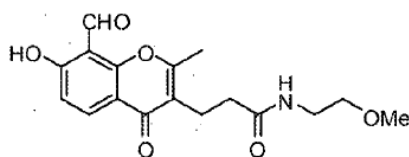


- 15 A la suspensión del Compuesto 6 (1 eq) y HATU (1,05 eq) en DMF se añadió Et₃N (1,1 eq) gota a gota a TA, después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, se añadió amina (1,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a TA durante otras 10 h, después se eliminó DMF, se diluyó con MeOH, el sólido formado se filtró y se lavó con EA y se secó para dar el Compuesto 7.

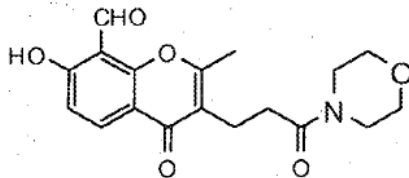
Síntesis del Compuesto 8:



- 20 Una mezcla del Compuesto 7 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. La LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida, el producto se purificó por HPLC Prep. para dar el Compuesto 8.

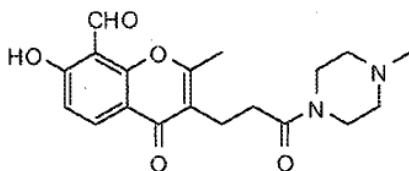


Se obtuvo la 3-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 4,1% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 12,40 (s, 1H, OH), 10,51 (s, 1H, CHO), 8,26 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 5,95 (s, 1H, OH), 3,38,3,37 (m, 4H), 3,26 (s, 3H, CH_3), 2,83 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,51 (s, 3H, CH_3), 2,47 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2) MS [ESI, MH^+]: 334,0



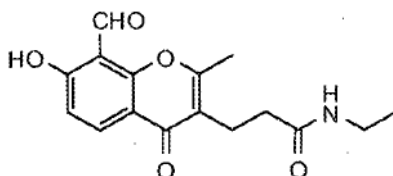
5

Se obtuvo el 7-hidroxi-2-metil-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. Rendimiento del 3,6%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 12,35 (s, 1H, OH), 10,46 (s, 1H, CHO), 8,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,89 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,60-3,47 (m, 8H), 2,76 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,58 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,50 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 346,0



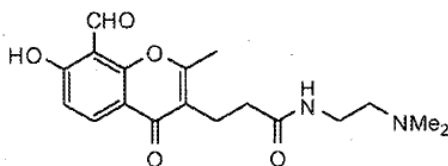
10

Se obtuvo el 7-hidroxi-2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 9,2% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD , 400MHz): δ 7,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,06 (s, 1H, CHO), 3,61 (ancho, 6 H), 3,01 (s, 3 H, CH_3), 2,81 (t, 2 H, J = 7,6 Hz, CH_2), 2,56 (t, 2 H, J = 3,2 Hz, CH_2), 2,51 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 359,2



15

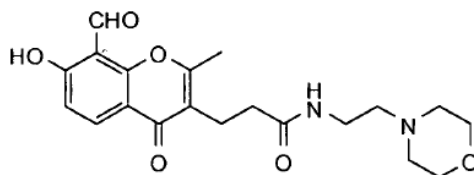
Se obtuvo la N-etil-3-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento del 4,5%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 12,36 (s, 1H, OH), 10,46 (s, 1H, CHO), 8,21 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,88 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 5,67 (d, 1H, J = 10 Hz, OH), 3,17 (t, 2H, J = 5,6 Hz, CH_2), 2,78 (t, 2H, J = 5,6 Hz, CH_2), 2,47-2,39 (m, 5H), 1,03 - 0,99 (m, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 304,0



20

Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 5,4% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400MHz) δ 10,06 (s, 1H, CHO), 7,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,74 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH_2), 3,29 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH_2), 2,91 (s, 6H). 2,64 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 2,37 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 347,0

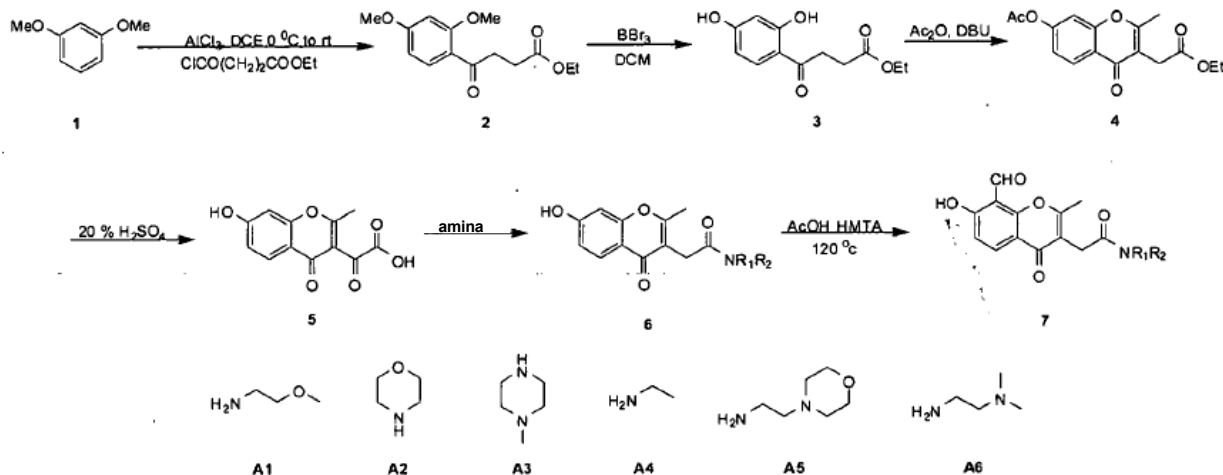
25



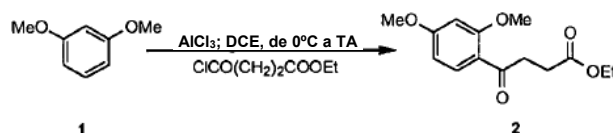
Se obtuvo la 3-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 9,2% de rendimiento. ^1H RMN (D_2O , 400MHz) δ 9,78 (s, 1H, CHO), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,78 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,91 (d, 1H, J = 13,2 Hz, CH_2), 3,62 (t, 2H, J = 13,2 Hz,

CH₂), 3,38 (t, 2H, J = 14,4 Hz, CH₂), 3,12 (t, 4H, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,04 - 2,97 (m, 4 H), 2,41 - 2,13 (m, 7 H) MS [ESI, MH⁺]: 389,1.

Ejemplo comparativo 72



5 Síntesis del Compuesto 2:



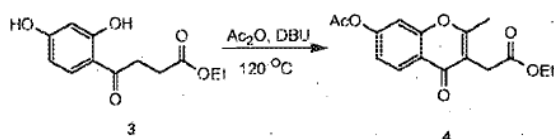
Se disolvió cloruro de etilsuccinilo (18 g, 0,11 mol) en 1,2-DCE (1000 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota AlCl₃ (17,3 g, 0,13 mol) con agitación a 0°C, a la suspensión anterior se añadió una solución del Compuesto 1 (13,8 g, 0,1 mol) en 200 ml de 1,2-DCE a partir del embudo de goteo durante un período de 30 minutos, la solución de la mezcla se agitó a TA durante 30 min y la TLC (PE:EA = 1:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. La solución anterior se vertió en 1000 ml de agua con hielo, las capas orgánicas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (500 x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (500 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó para obtener el Compuesto 2 bruto (16 g, 60%) y se usó en el siguiente paso directamente. MS [ESI, MH⁺]: 267.

15 Síntesis del Compuesto 3:



A una solución del Compuesto 3 (23 g, 0,086 mol) en DCM seco (1345 ml) se le añadió BBr₃ (173 g, 0,692 mol) en porciones con agitación a -70°C, la solución de reacción se agitó a TA durante 3 h, la reacción se inactivó mediante la adición de 1000 ml de etanol, el disolvente se eliminó, el residuo se cromatógrafió en gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 4 (12,2 g, 60%) como un sólido blanco.

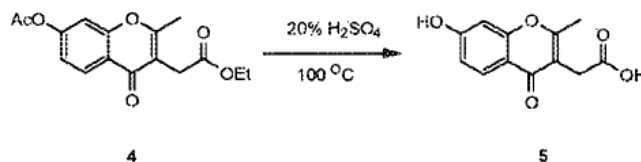
Síntesis del Compuesto 4:



A una suspensión del Compuesto 3 (7,5 g, 0,032 mol) en Ac₂O (13 g, 0,13 mol) se añadió DBU (3,8 g, 0,025 mol) en una porción. La solución se agitó a 120°C durante 16 h. La TLC (PE:EA = 1:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. Después de enfriar, el residuo se vertió en 300 ml de agua helada, la mezcla de reacción se

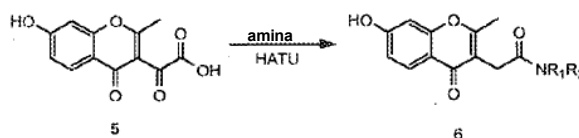
extrajo con DCM (150 x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 4 (9 g, 92%) como un sólido blanco. MS [ESI, MH⁺]: 305,2

Síntesis del Compuesto 5:



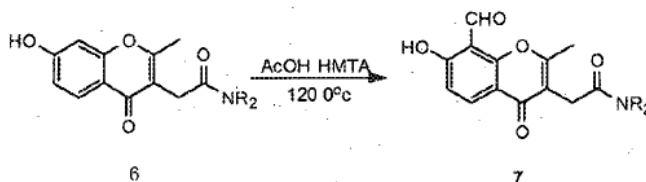
- 5 El Compuesto 4 (9 g, 0,030 mol) en H₂SO₄ al 20% (200 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM tres veces para dar el Compuesto 5 (5 g, 70%) y se uso en el siguiente paso directamente. MS [ESI, MH⁺]: 234,8

Síntesis del Compuesto 6:

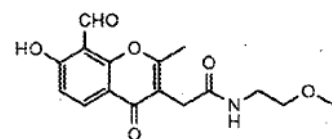


- 10 A la suspensión del Compuesto 5 (1 eq) y HATU (1,05 eq) en DMF se añadió Et₃N (1,1 eq) gota a gota a TA, después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, se añadió amina (1,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a TA durante otras 10 h, después se eliminó la DMF, se diluyó con MeOH, el sólido formado se filtró y se lavó con EA y se secó para dar el Compuesto 6.

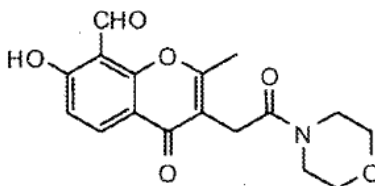
Síntesis del Compuesto 7:



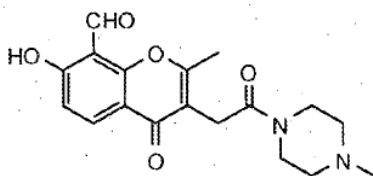
- 15 Una mezcla del Compuesto 6 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. La LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida; el producto se purificó por Prep-HPLC para dar el Compuesto 7.



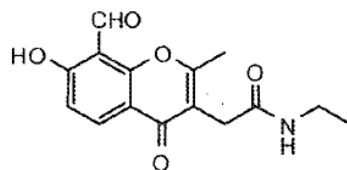
- 20 Se obtuvo la 2-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 9,12% rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 12,38 (s, 1H, OH), 10,47 (s, 1H, CHO), 8,23 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,91 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,38-3,29 (m, 6H), 3,26 (s, 3H, CH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃) MS [ESI, MH⁺]: 320,0



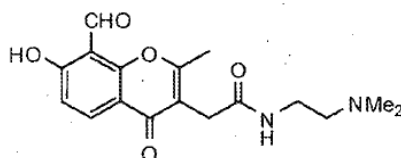
- 25 El 7-hidroxi-2-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior de la amina A2. 10% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 12,42 (ancho, 1H, OH), 10,54 (s, 1H, CHO), 8,28-8,25 (m, 1H, ArH), 6,97-6,94 (m, 1H, ArH), 3,74-3,58 (m, 10H), 2,54 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 332,1



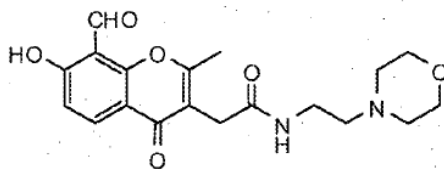
El 7-hidroxi-2-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 7,3% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD, 400MHz): δ 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,08 (s, 1H, CHO), 4,70 - 4,40 (m, 2H, CH₂), 3,79 - 3,30 (m, 8H), 2,96 (s, 3H, CH₃), 2,47 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 345,1



Se obtuvo la N-etil-2-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento del 9,05%. ^1H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 12,40 (ancho, 1H, OH), 10,48 (s, 1H, CHO), 8,22 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,92 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,43-6,36 (ancho, 1H, NH), 3,35 (s, 2H, CH₃), 3,16-3,13 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃), 1,03 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 290,0.

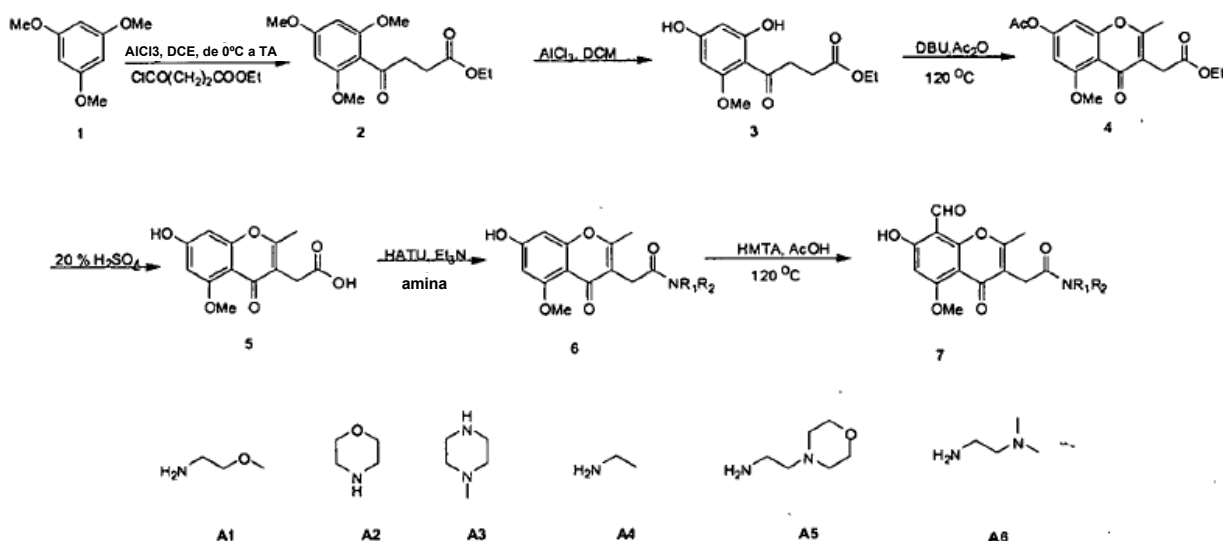


Se obtuvo el clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 9,2% de rendimiento. ^1H RMN (D₂O, 400MHz): δ 10,02 (s, 1H, CHO), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz ArH), 6,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,47 (m, 2H, CH₂), 3,26 (m, 2H, CH₂), 3,18 (m, 2H, CH₂), 2,79 (s, 6H), 2,28 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 333,1

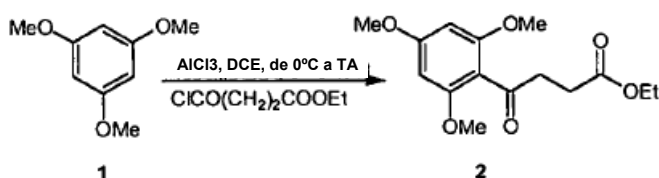


Se obtuvo 2-(8-formil-7-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-morfolinoetil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. Rendimiento 18,6%. ^1H RMN (D₂O, 400MHz): δ 10,32 (s, 1H, CHO), 8,00 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,90 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 4,10 (m, 2H, CH₂), 3,72 (m, 2H, CH₂), 3,55 - 3,09 (m, 8H), 2,40 (s, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 375.

Ejemplo comparativo 73

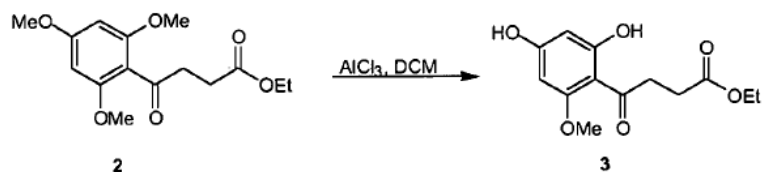


Síntesis del Compuesto 2:



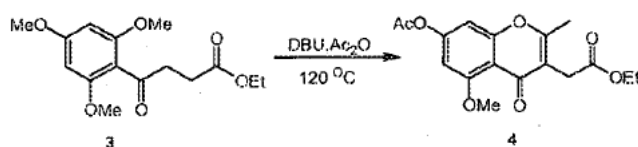
Se disolvió cloruro de etilsuccinilo (13,2 g, 0,08 mol) en 1,2-DCE (270 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió AlCl_3 (10,7 g, 0,08 mol) gota a gota con agitación a 0°C, la suspensión anterior se añadió a una solución del Compuesto 1 (9 g, 0,054 mol) en 1,2-DCE (30 ml) a partir del embudo de goteo durante un período de 30 minutos, la solución de la mezcla se agitó a TA durante 30 min, la TLC (PE:EA = 1:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. La solución anterior se vertió en agua helada (200 ml), las capas orgánicas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (500 x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (500 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó para obtener el Compuesto 2 bruto y usarlo directamente en el siguiente paso. MS [ESI, MH^+]: 297,2.

Síntesis del Compuesto 3:



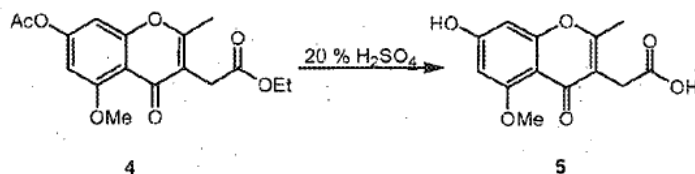
El Compuesto 2 (46 g, 0,145 mol) y AlCl_3 (43 g, 0,324 mol) en DCM seco (240 ml) fueron calentados a 60°C durante 15 minutos y se añadió más AlCl_3 (43 g, 0,324 mol) seguido de un calentamiento adicional de 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h, la LC-MS detectó que el material de partida se había consumido por completo. La suspensión anterior se vertió en agua helada (1000 ml), las capas orgánicas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 3 (8 g, 21%) como un sólido blanco. MS [ESI, MH^+]: 269,2.

Síntesis del Compuesto 4:



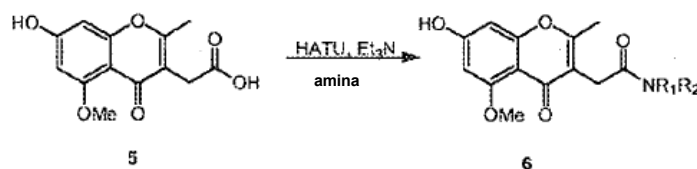
- 5 A una suspensión del Compuesto 3 (17 g, 0,063 mol) en Ac_2O (25,5 g, 0,25 mol) se añadió DBU (8,5 g, 0,056 mol) en una porción. La solución se agitó a 120°C durante 16 h, la TLC (PE:EA = 1:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. Después de enfriar a TA, el residuo se vertió en 300 ml de agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (150 x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el Compuesto 4 (10 g, 47,5%) como un sólido blanco. MS [ESI, MH^+]: 334,8.

Síntesis del Compuesto 5:



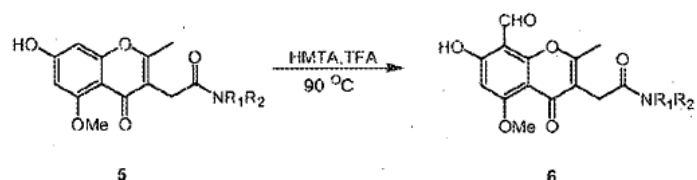
- 10 El Compuesto 4 (10 g, 0,030 mol) en H_2SO_4 al 20% (200 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, el sólido se filtró, se lavó con DCM tres veces para dar (5 g, 63%) del Compuesto 5 y se usó en el siguiente paso directamente. MS [ESI, MH^+]: 265,2.

Síntesis del Compuesto 6:

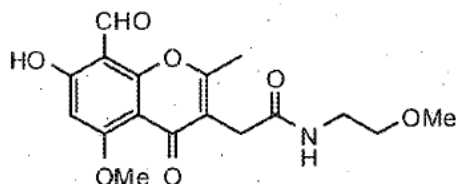


- 15 A la suspensión del Compuesto 5 (1 eq) y HATU (1,05 eq) en DMF se añadió Et_3N (1,1 eq) gota a gota a TA. Después la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, se añadió amina (1,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a TA durante otras 10 h, después se eliminó la DMF, se diluyó con MeOH, el sólido formado se filtró y se lavó con EA y se secó para dar el Compuesto 6.

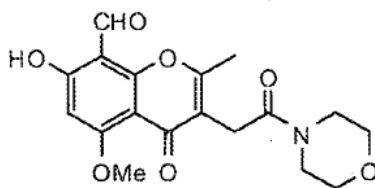
Síntesis del Compuesto 7:



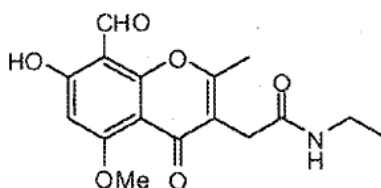
- 20 Una mezcla del Compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4 eq) en HOAc se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción cambió a amarillo oscuro en el período. La LCMS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida; el producto se purificó por Prep-HPLC para dar el Compuesto 6.



- 25 Se obtuvo la 2-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 1,55% rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,80 (s, 1H, OH), 10,29 (s, 1H, CHO), 6,68 (ancho, 1H, NH), 6,29 (s, 1H, ArH), 4,00 (s, 3H, OCH_3), 3,40 - 3,30 (m, 9H), 2,53 (s, 3H, CH_3), MS [ESI, MH^+]: 350,2.

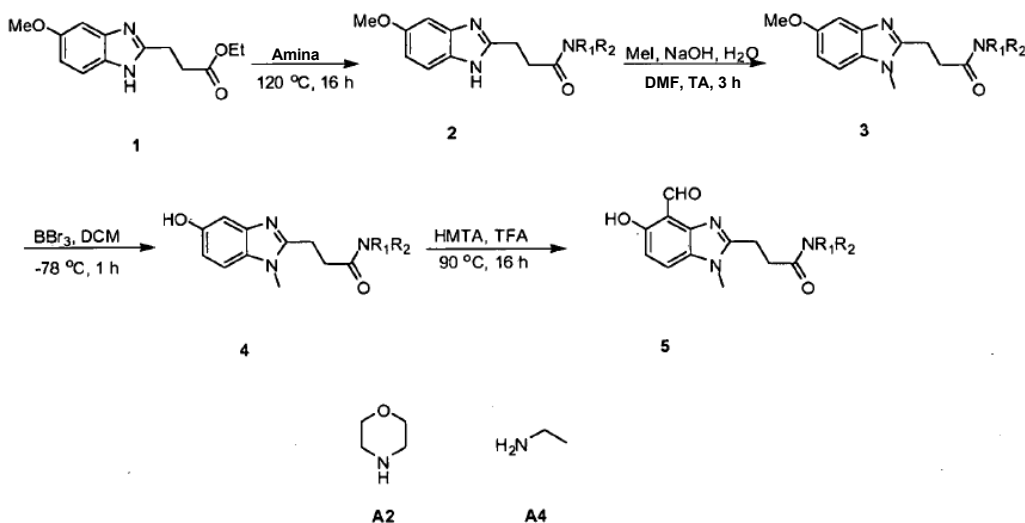


Se obtuvo el 7-hidroxi-5-metoxi-2-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4H-cromeno-8-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 3,95% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,85 (ancho, 1H, OH), 10,29 (s, 1H, CHO), 6,29 (s, 1H, ArH), 3,94 (s, 3H, OCH_3), 3,75- 3,63 (m, 8H), 3,53 (s, 2H, CH_2), 2,47 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 362,2.

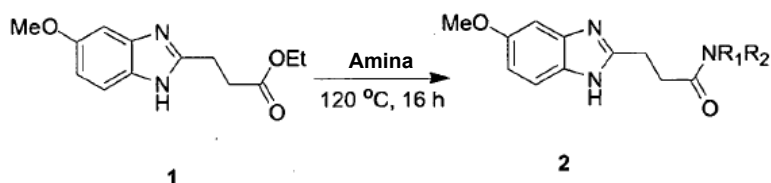


Se obtuvo la N-etil-2-(8-formil-7-hidroxi-5-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-cromen-3-il)acetamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento del 9,2%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,83 (ancho, 1H, OH), 10,29 (s, 1H, CHO), 6,88 (ancho, 1H, NH), 6,31 (s, 1H, ArH), 4,00 (s, 3H, OCH_3), 3,37 (s, 2H, CH_2), 3,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 2,55 (s, 3H, CH_3), 1,07 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 320,2.

Ejemplo comparativo 74

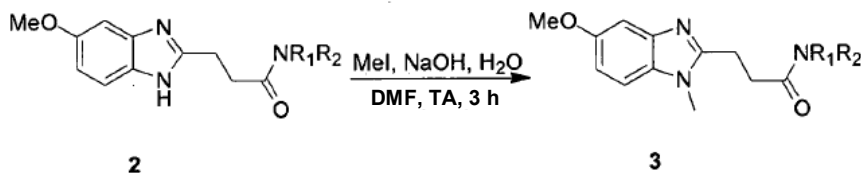


Síntesis del Compuesto 2:



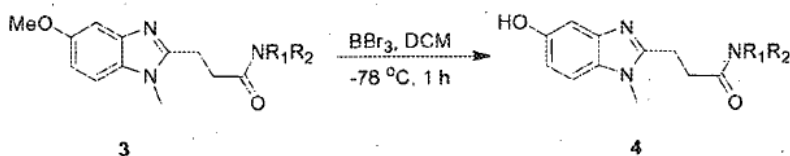
Una mezcla del Compuesto 1 (1 eq) y amina se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el Compuesto 2.

Síntesis del Compuesto 3:



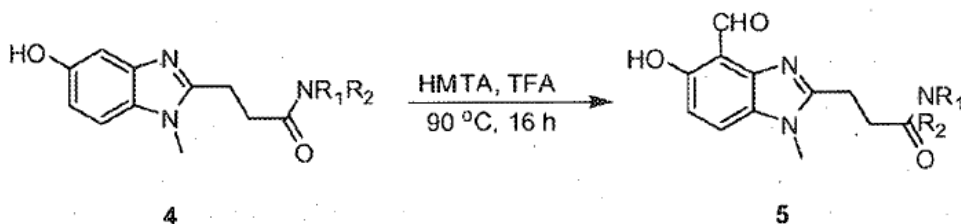
A una solución del Compuesto 1 (1,0 eq) en DMF/agua (4:1) se añadió NaOH (2,0 eq) y MeI (1,2 eq) a su vez. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, y luego se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml X 2), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Compuesto 3

Síntesis del Compuesto 4:

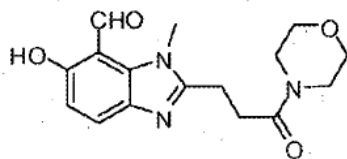


A una solución del Compuesto 3 (1,0 eq) en DCM se añadió BBr₃ (2,0 eq) en DCM gota a gota a -78°C en 10 min y luego se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH a -78°C, se concentró para dar el residuo, se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con DCM. La capa acuosa se neutralizó con una solución de NaOH al 10% a pH = 8-9, luego se extrajo con EtOAc (200 ml X 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 4.

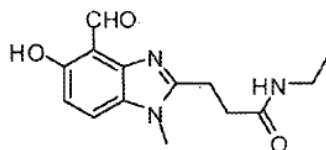
Síntesis del Compuesto 5:



Una solución del Compuesto 4 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en AcOH se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 5.



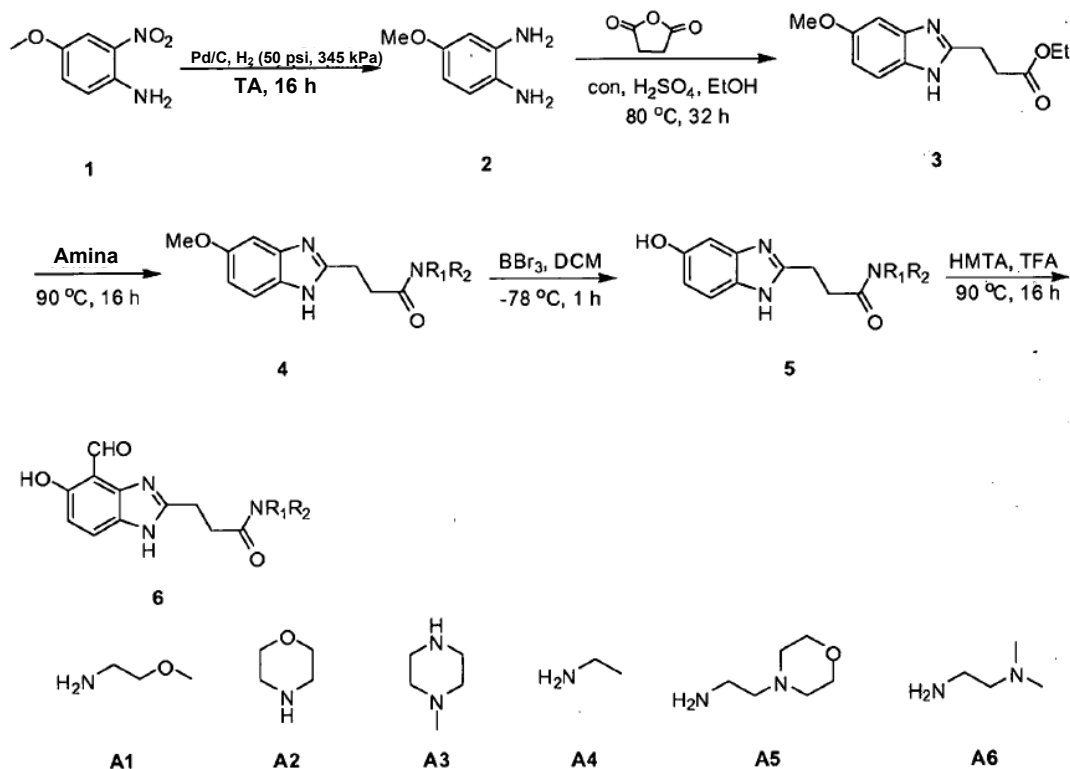
Se obtuvo el 6-hidroxi-1-metil-2-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 7,4% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,70 (s, 1H, CHO), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 4,24 (s, 3H, NCH₃), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,57 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 318,2



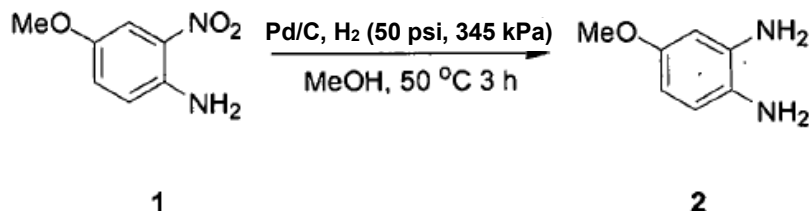
Se obtuvo la N-etil-3-(4-formil-5-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento del 2,0%. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H, CHO), 7,75 (d, J

= 9,2 Hz, 1H, ArH), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 3,87 (s, 3H, NCH₃), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,19-3,14 (m, 2H, CH₂), 2,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 1,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 276,2.

Ejemplo comparativo 75

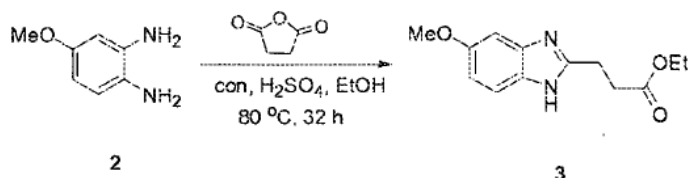


5 Síntesis del Compuesto 2:



Una mezcla del Compuesto 1 (33,6 g, 0,020 mol) y Pd/C (6,72 g) en MeOH (400 ml) se hidrogenó a 50 psi (345 kPa) con H₂ a 50°C durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el residuo, luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el Compuesto 2 (20 g, 72,5%) como un sólido rojizo.

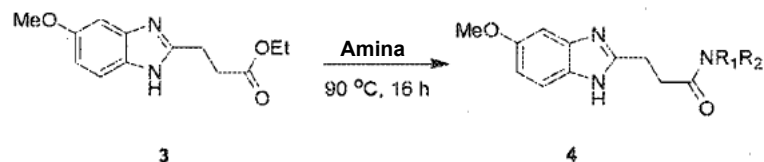
Síntesis del Compuesto 3:



Una mezcla del Compuesto 2 (11 g, 79,7 mmol) y anhídrido succínico (9,57 g, 95,7 mmol) en dioxano (250 ml) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se diluyó con EtOH (300 ml) y se le añadió HCl conc. H₂SO₄ (5 ml). La suspensión se calentó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, se diluyó con agua (200 ml), se neutralizó con una solución de NaOH 1 M a pH = 7-8, se extrajo con DCM (500 x 3) y se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ concentrado para dar el residuo, y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Compuesto 3 como un sólido amarillo (13 g, 65,7%). ¹H RMN (th02877-062-1D₂O, 400 MHz): δ 7,43 (d, J = 8,4

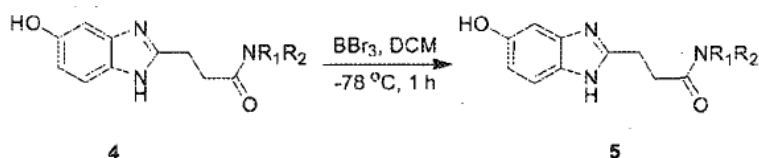
H_z, 1H, ArH), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,87-6,84 (m, 1H, ArH), 4,20-4,15 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, ArOCH₃), 3,19-3,16 (m, 2H, CH₂) 2,86-2,83 (m, 2H, CH₂) 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 4H, CH₂).

Síntesis del Compuesto 4:



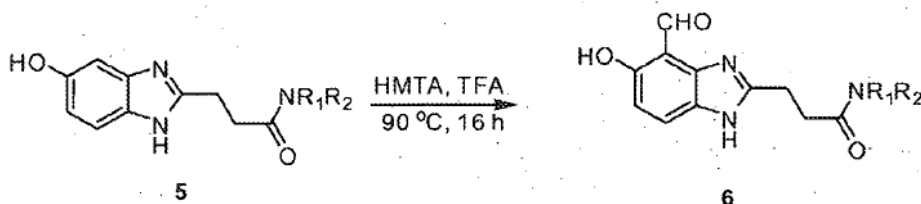
- 5 Una mezcla del Compuesto 3 (1 eq) y amina se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el Compuesto 4 (1,9 g, 95,4%).

Síntesis del Compuesto 5:

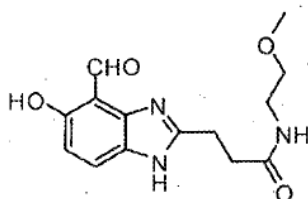


- 10 A una solución del Compuesto 4 (1 eq) en DCM se añadió BBr₃ (2,0 eq) gota a gota a -78°C durante 10 minutos y luego se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH a -78°C, se concentró para dar el residuo y se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con DCM (50 ml x 3). La capa acuosa se neutralizó con una solución de NaOH al 10% a pH = 8-9, luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 5.

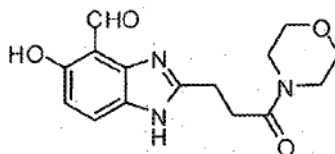
Síntesis del Compuesto 6:



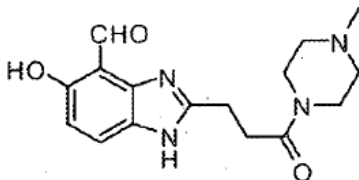
- 15 Una solución del Compuesto 5 (1 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 6.



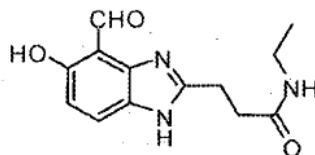
- 20 Se obtuvo la 3-(4-formil-5-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 15,4% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H, CHO), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 3,50-3,44 (m, 4H, 2CH₂), 3,38 (d, J = 5,2, Hz, CH₂), 3,27 (s, 3H, OCH₃), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂) MS [ESI, MH⁺]: 292,2



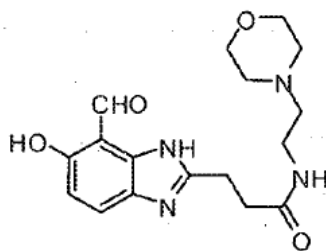
El 5-hidroxi-2-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 10,1% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,47 (s, 1H, CHO), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 5,06 (ancho, 1H, NH), 3,54 (d, J = 4,4, 4H, 2CH₂), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 4H, 2CH₂), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 4H, CH₂) MS [ESI, MH⁺]: 304,2.



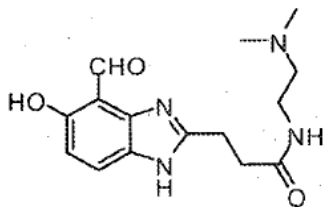
Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir la amina A3. Rendimiento del 16%. ^1H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H, CHO), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 4,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,63-3,58 (m, 3H, CH₂), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 3,21 (m, 3H, CH₂), 3,11-3,09 (m, 2H, CH₂), 2,95 (s, 3H, NCH₃); MS [ESI, MH⁺]: 317,2.



Se obtuvo la N-etil-3-(4-formil-5-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 7,2% de rendimiento. ^1H RMN (M D₂O, 400 MHz): δ 10,38 (s, 1H, CHO), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 3,45 (t, J = 2,8 Hz, 2H, CH₂), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,03-1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 262,0.

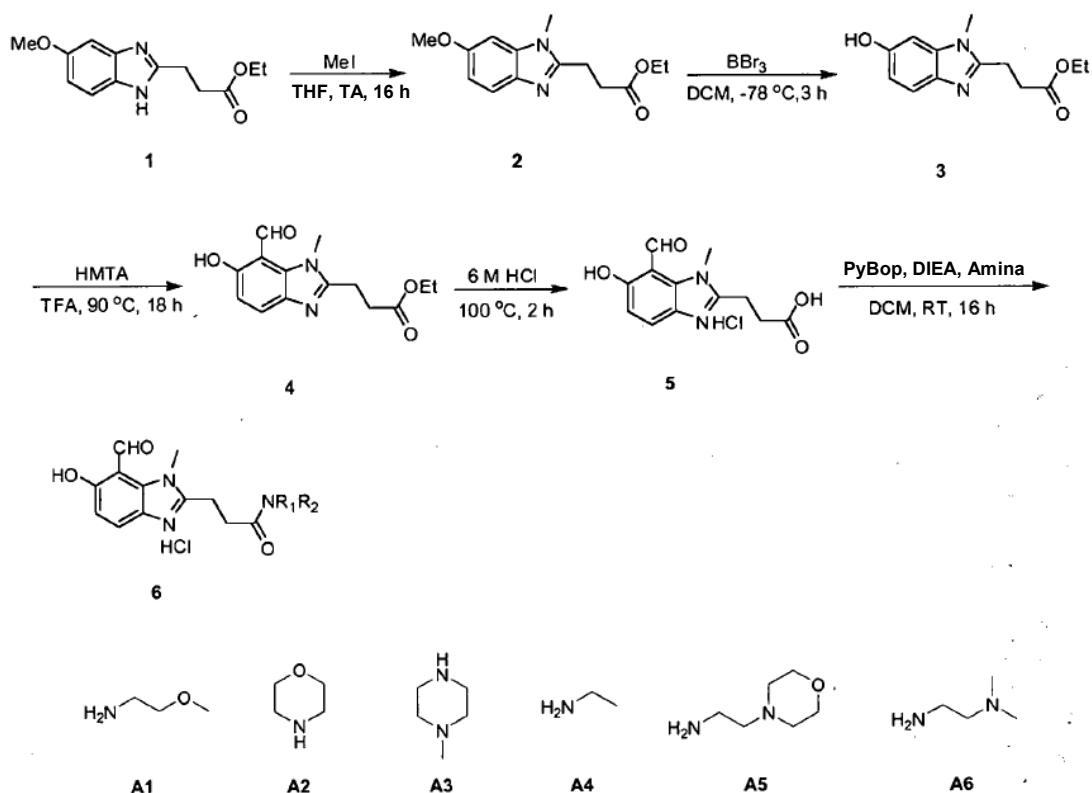


Se obtuvo la 3-(7-formil-6-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 14,0% de rendimiento. ^1H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,36 (s, 1H, CHO), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 4,10 (d, J = 13,6 Hz, 2H, CH₂), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 2H, CH₂), 3,64-3,57 (m, 4H, CH₂), 3,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,33 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,22 (d, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂); MS [ESI, MH⁺]: 347,3.

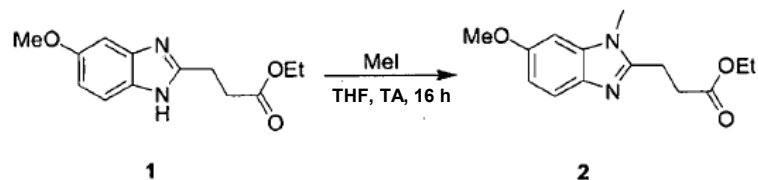


Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-formil-5-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. Rendimiento del 5,5%. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 5,89 (s, 1H, CONH), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 3,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,29-3,27 (m, 2H, CH₂), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H, CH₂), 2,92 (s, 6H, 2NCH₃); MS [ESI, MH⁺]: 305,2.

Ejemplo comparativo 76

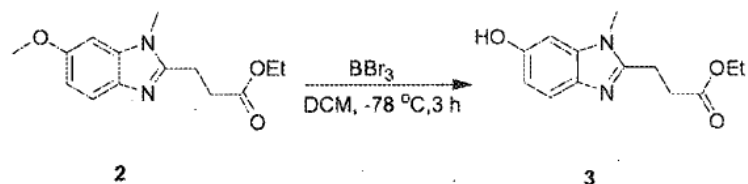


Síntesis del Compuesto 2:



5 A una suspensión de NaH (1,93 g, 48 mmol) en THF (100 mL) se añadió el Compuesto 1 (10 g, 40 mmol) en THF (100 mL) gota a gota a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y se añadió MeI (6,81 g, 48 mmol) gota a gota a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a TA durante 16 h, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (1 Lx3), se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 2 (9,8 g, 86%) como un sólido amarillo MS [ESI, MH⁺]: 263,1

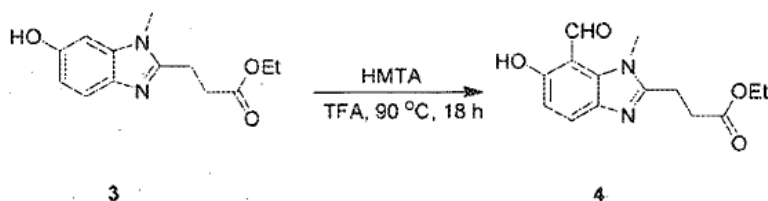
Síntesis del Compuesto 3:



10 A una solución del Compuesto 2 (10 g, 38 mmol) en DCM (150 ml) se añadió BBr₃ (19 g, 76 mmol) en DCM (50 ml) gota a gota a -78°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó a TA durante 2 h, luego se inactivó con EtOH a -78°C. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), luego se neutralizó añadiendo NaHCO₃ sat. a pH = 7-8, se extrajo con DCM (300 ml x 4), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el residuo, y luego se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el Compuesto 3 (4,8 g, 51%) como un sólido amarillo.

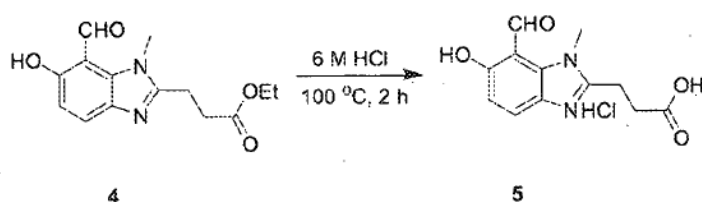
15

Síntesis del Compuesto 4:



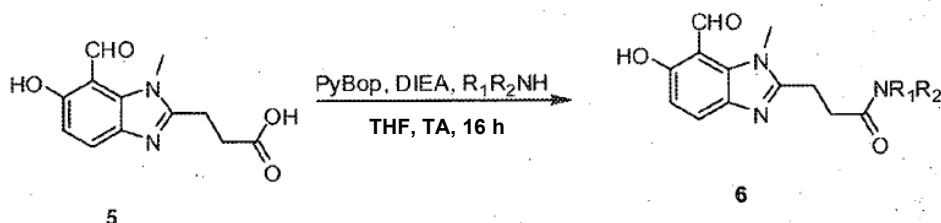
- 5 Una mezcla del Compuesto 3 (2,47 g, 10 mmol) y HMTA (5,58 g, 40 mmol) en TFA (120 ml) se calentó a 90°C durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, luego se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (500 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el producto bruto, luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un sólido amarillo y se purificó adicionalmente mediante SFC para dar el Compuesto 4 (0,5 g, 18%) como un sólido amarillo.

Síntesis del Compuesto 5:

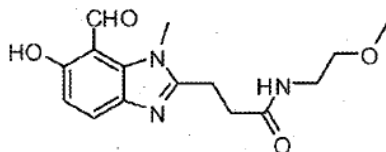


- 10 Una mezcla del Compuesto 4 (0,9 g, 3,26 mmol) y solución de HCl 6 M (30 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el Compuesto 5 (0,8 g, 86,5%) como un sólido rojizo.

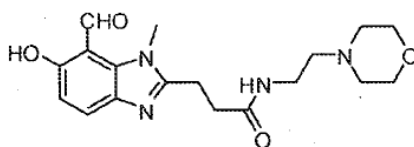
Síntesis del Compuesto 6:



- 15 A una suspensión del Compuesto 5 (1,0 eq) en DCM, se añadió PyBop (1,2 eq) y DIEA (2,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, y luego se añadió amina (1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se eliminó para dar el residuo, se purificó por HPLC Prep. para dar el Compuesto 6

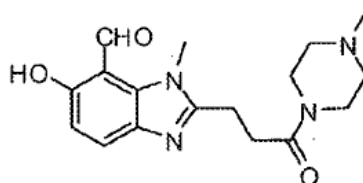


- 20 Se obtuvo la 3-(7-formil-6-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. Rendimiento del 25%. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,68 (s, 1H, CHO), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 4,02 (s, 3H, NCH₃), 3,43-3,40 (m, 2H, CH₂), 3,36-3,33 (m, 2H, CH₂), 3,31-3,29 (m, 3H, OCH₃), 3,19 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂) MS [ESI, MH⁺]: 306,2



- 25 Se obtuvo la 3-(7-formil-6-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 28,6% de rendimiento. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,70 (s, 1H,

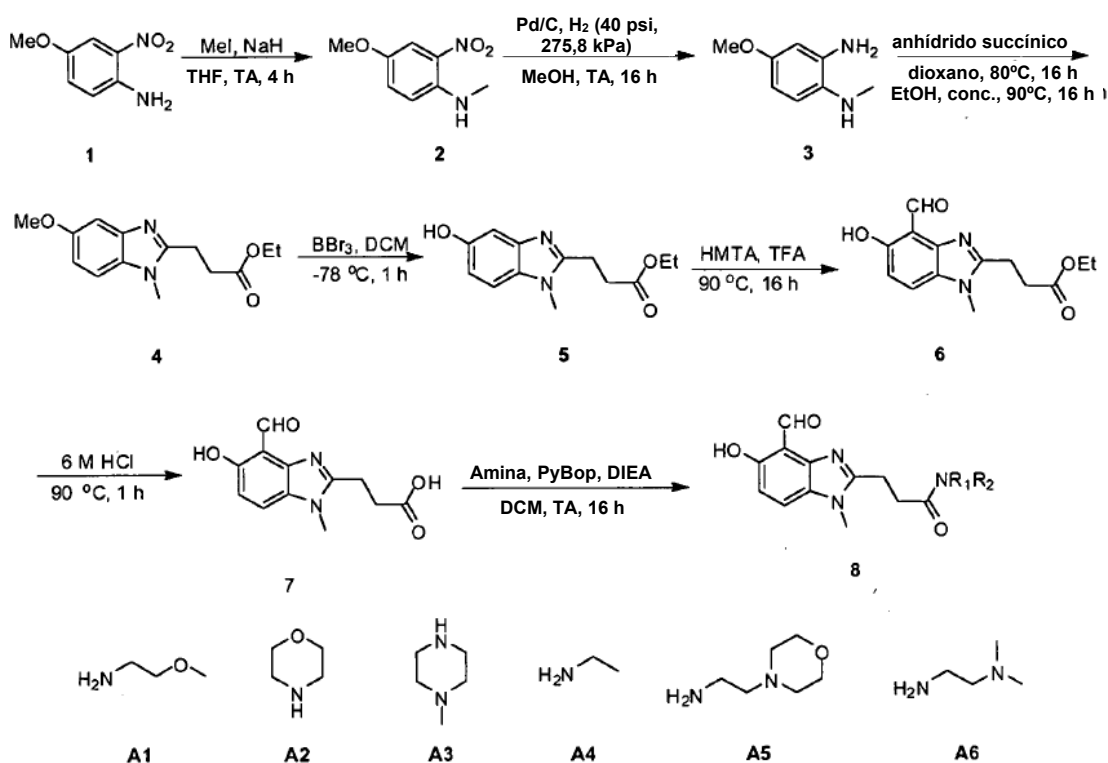
CHO), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 4,23 (s, 3H, NCH₃), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 3,81 (t, J = 12,6 Hz, 2H, CH₂), 3,64 (m, 4H, 2CH₂), 3,58-3,51 (m, 2H, CH₂), 3,34 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,26-3,20 (m, 2H, CH₂), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H) MS [ESI, MH⁺]: 361,1.



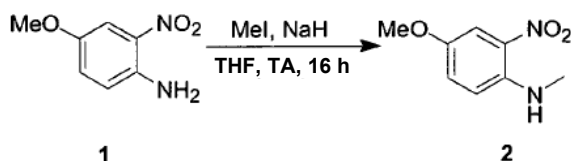
- 5 Se obtuvo el 6-hidroxi-1-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 14,1% de rendimiento. ¹H RMN (M D₂O, 400 MHz): δ 10,69 (s, 1H, CHO), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 4,53 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 3H, CH₂), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂), 3,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₂), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂), 2,95 (s, 3H, NCH₃); MS [ESI, MH⁺]: 331,3.

- 10 Ácido 3-(7-formil-6-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoico: ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 10,60 (s, 1H, CHO), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 4,17 (s, 3H, NCH₃), 3,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂); MS [ESI, MH⁺]: 249,1.

Ejemplo comparativo 77

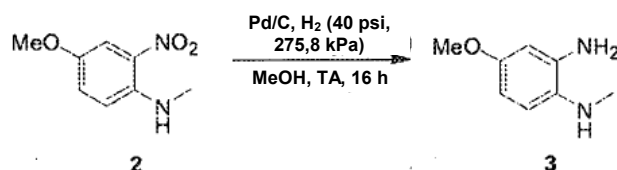


- 15 Síntesis del Compuesto 2:



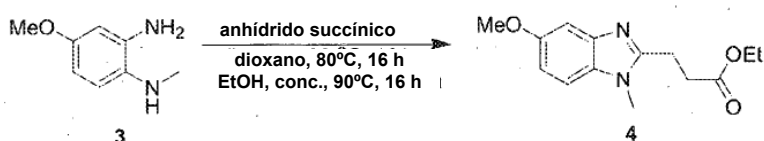
A una suspensión de NaH (14,9 g, 0,373 mol) en DMF (1 L) se añadió el Compuesto 1 (50 g, 0,298 mol) en DMF (200 mL) gota a gota a °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y luego se añadió MeI (46,5 g, 0,328 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, y luego se vertió en agua helada. La mezcla se concentró para dar el residuo, se diluyó con DCM (3 L), se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 2 (50 g, 92,6%) como un sólido rojizo.

Síntesis del Compuesto 3:



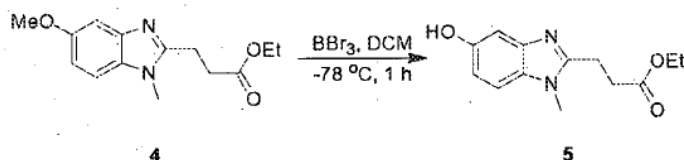
Una mezcla del Compuesto 2 (40 g, 0,22 mol) y Pd/C (9,0 g) en MeOH (1,0 l) se hidrogenó a 40 psi (275,8 kPa) con H₂ a 30°C durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el residuo, luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el Compuesto 3 (30 g, 91%) como un sólido marrón.

Síntesis del Compuesto 4:



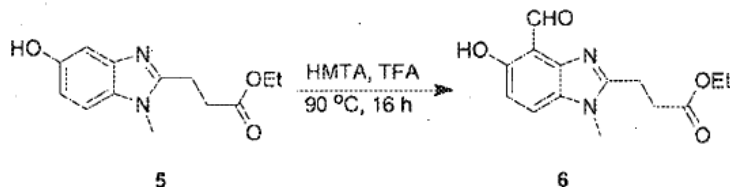
Una mezcla del Compuesto 3 (30 g, 0,197 mol) y anhídrido succínico (23,7 g, 0,237 mol) en dioxano (500 ml) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se diluyó con EtOH (500 ml) y se le añadió H₂SO₄ conc. (10 ml). La suspensión se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, se diluyó con agua (400 ml), se neutralizó añadiendo una solución de NaOH 1 M a pH = 7-8, se extrajo con DCM (500 ml x 3) y se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el residuo, y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el Compuesto 4 en forma de un sólido amarillo (23 g, 44%). MS [ESI, MH⁺]: 263,2.

Síntesis del Compuesto 5:



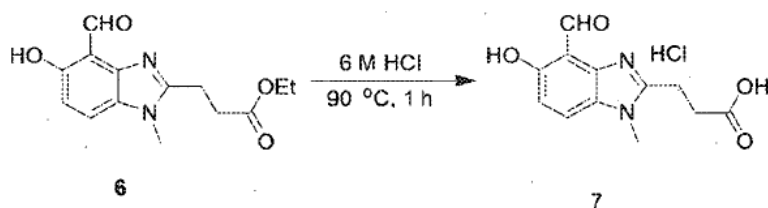
A una solución del Compuesto 4 (22 g, 0,084 mol) en DCM (250 mL) se añadió BBr₃ (42 g, 0,168 mol) gota a gota a -78°C durante 20 min y luego se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH a -78°C, se concentró para dar el residuo, se neutralizó con una solución de NaOH al 10% a pH = 8-9, luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el Compuesto 5 (5,0 g, 24%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 1 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H, ArH), 6,78-6,75 (m, 1H, ArH), 3,72 (s, 3H, NCH₃), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃).

Síntesis del Compuesto 6:



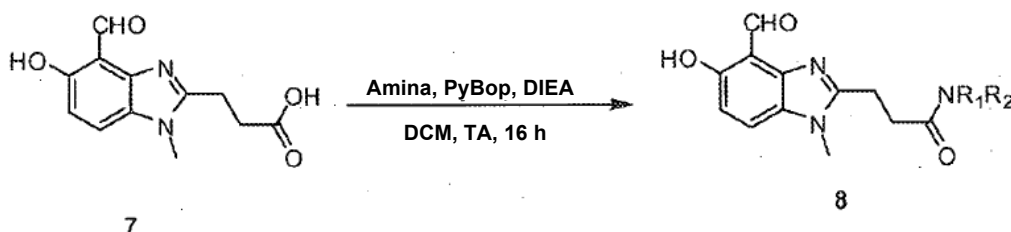
Una solución del Compuesto 5 (5,0 g, 0,020 mol) y HMTA (11,3 g, 0,080 mol) en TFA (150 ml) se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, se diluyó con agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (100 ml) y se secó con Na₂SO₄ para dar el producto bruto y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el Compuesto 6 (1,3 g, 23,6%) como un sólido amarillo.

Síntesis del Compuesto 7:

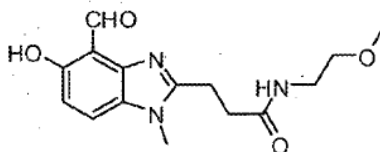


Una mezcla del Compuesto 6 (1,3 g, 4,71 mmol) en una solución de HCl 6 M (40 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto (1,05 g, 68%) como un sólido rojo.

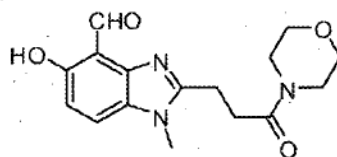
Síntesis del Compuesto 8:



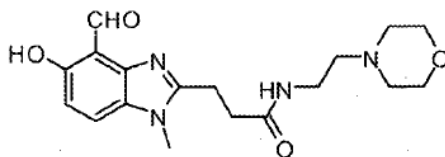
Una suspensión del Compuesto 7 (1,0 eq), PyBop (1,2 eq) y DIEA (2,5 eq) en DCM (3 mL) se agitó a TA durante 30 min, luego se añadió amina (1,0 eq). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con agua (20 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el residuo y luego se purificó mediante TLC prep. para dar el Compuesto 8.



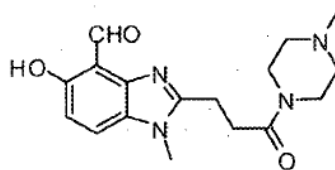
Se obtuvo la 3-(4-formil-5-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-metoxietil)propanamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 18,5% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,45 (s, 1H, OH), 10,74 (s, 1H, CHO), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 6,65 (ancho, 1H, NH), 3,76 (s, 3H, NCH₃), 3,41 (t, J = 3,8 Hz, 2H, CH₂), 3,29 (s, 3H, OCH₃), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂); MS [ESI, MH⁺]: 306,2.



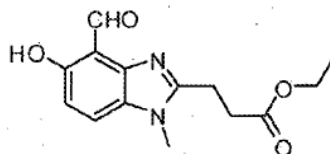
Se obtuvo el 5-hidroxi-1-metil-2-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 24,7% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,69 (s, 1H, OH), 10,46 (s, 1H, CHO), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 3,98 (s, 3H, NCH₃), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H, CH₂), 3,51 (t, J = 5,0 Hz, 2H, CH₂), 3,39 (s, 4H, 2CH₂), 3,31 (t, 2H, J = 5,2 Hz, CH₂), 2,98 (t, 2H, J = 5,2 Hz, CH₂); MS [ESI, MH⁺]: 318,2.



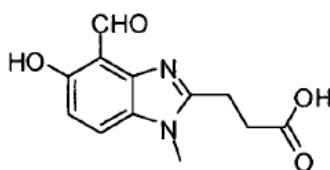
Se obtuvo la 3-(4-formil-5-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 12,6% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,42 (s, 1H, OH), 10,73 (s, 1H, CHO), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,54-6,51 (ancho, 1H, NH), 3,77 (s, 3H, NCH₃), 3,68 (t, J = 3,8 Hz, 4H, 2CH₂), 3,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 2,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,45 (s, 6H); MS [ESI, MH⁺]: 361,3



Se obtuvo el 5-hidroxi-1-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 6,9% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,45 (s, 1H, OH), 10,73 (s, 1H, CHO), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 6,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, ArH), 3,80 (s, 3H, NCH_3), 3,63-3,58 (m, 4H, 2CH_2), 3,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,44 - 2,38 (m, 4H, 2CH_2), 2,31 (s, 3H, NCH_3); MS [ESI, MH^+]: 331,3.

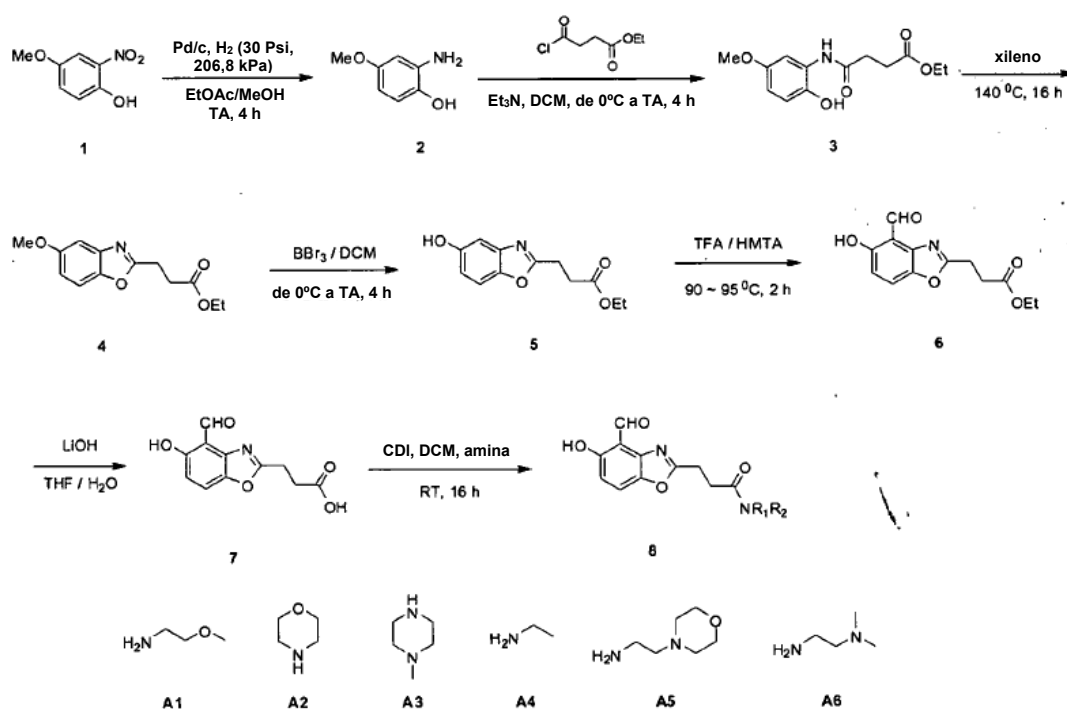


3-(4-Formil-5-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoato de etilo: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,45 (s, 1H, OH), 10,72 (d, $J = 0,4$ Hz 1H, CHO), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 4,18-4,13 (m, 2H, CH_2), 3,77 (s, 3H, NCH_3), 3,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2), 2,99 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 277,2

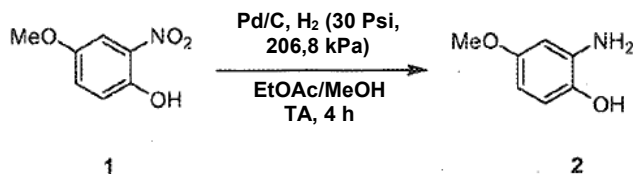


Ácido 3-(4-formil-5-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propanoico: ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 10,35 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 7,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, ArH), 4,03 (s, 3H, NCH_3), 3,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); MS [ESI, MH^+]: 249,2.

Ejemplo comparativo 78

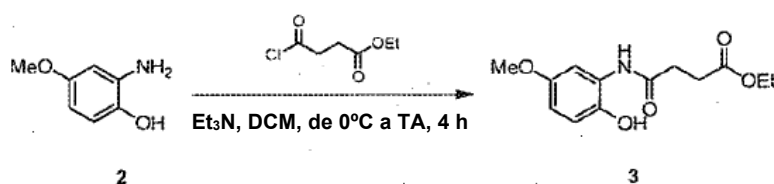


Síntesis del Compuesto 2:



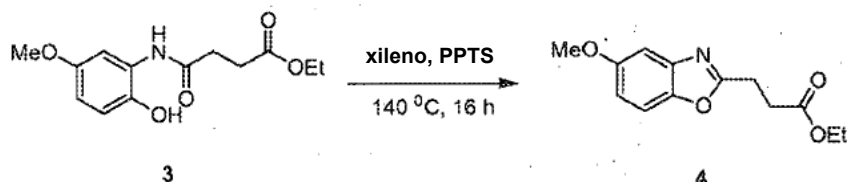
Se añadieron el Compuesto 1 (60,0 g, 355,0 mmol) y Pd/C (8 g) a EA/MeOH (320 ml/480 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo H₂ (30 Psi, 206,8 kPa) durante 4 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtro se concentró y proporcionó el producto bruto. El producto bruto se lavó con MTBE (100 ml), se secó y dio el Compuesto 2 (45,0 g, 91,1%) como un sólido marrón.

Síntesis del Compuesto 3:



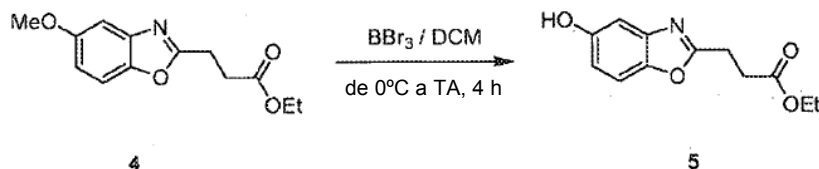
Se añadieron el Compuesto 2 (32,5 g, 233,8 mmol) y Et₃N (23,6 g, 233,8 mmol) a DCM (650 ml). La solución de cloruro de acilo (38,5 g, 234,7 mmol) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota. Luego la mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con HCl 1N (100 ml) y salmuera ((200 ml x 2). La capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y dio el compuesto bruto 3 (52,0 g, ~ 40% de pureza) como un aceite marrón.

Síntesis del Compuesto 4:



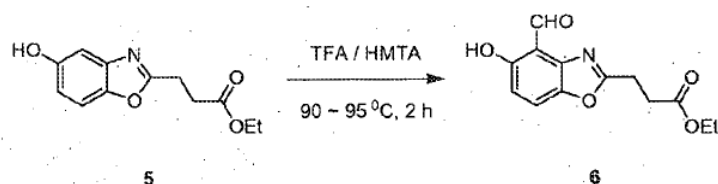
Se añadieron el Compuesto 3 (40,0 g, 149,8 mmol) y PPTS (12,5 g, 49,8 mmol) a xileno (600 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) y proporcionó el Compuesto 4 (10,0 g, 66,9%) como un sólido rojo claro.

Síntesis del Compuesto 5:



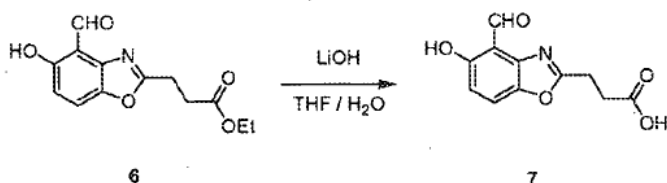
El Compuesto 4 (12,6 g, 50,60 mmoles) se disolvió en DCM seco (225 ml) y se enfrió a -60°C. La solución de BBr₃ (75,6 g, 302,4 mmol) en DCM (225 ml) se añadió gota a gota. Luego, la mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante otras 2 h. La reacción se inactivó con EtOH (17 ml) a -60°C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). El EA combinado se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) y proporcionó el Compuesto 5 (9,2 g, 77,3%) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del Compuesto 6:



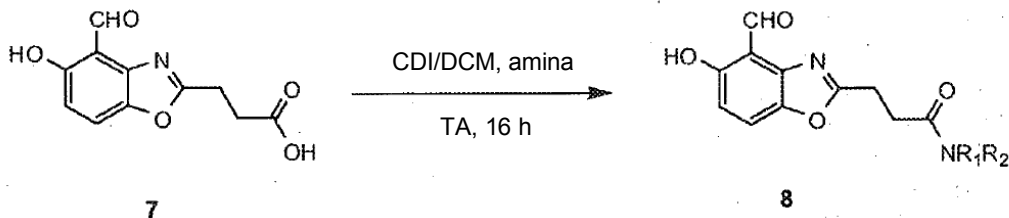
El Compuesto 5 (4,0 g, 17,02 mmol) y HMTA (9,53 g, 68,07 mmol) se añadieron a TFA (225 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 ~ 95°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EA (80 ml x 2). El EA combinado se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) y proporcionó el Compuesto 6 (2,0 g, 44,6%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,26 (s, 1H, OH), 10,57 (s, 1H, CHO), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃) MS [ESI, MH⁺]: 264,2

Síntesis del Compuesto 7:

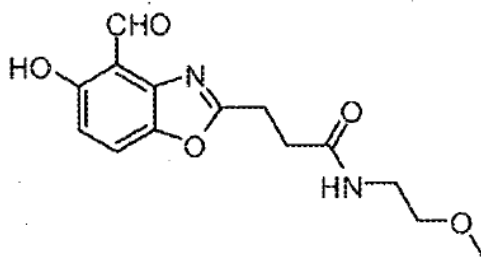


Se añadió el Compuesto 6 (2,0 g, 7,6 mmol) a THF/H₂O (25 ml/12 ml) y se añadió LiOH·H₂O (1,16 g, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se inactivó con HCl 1 N (30 ml). Luego la mezcla se extrajo con EA (15 ml x 2). El EA combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y dio el Compuesto 7 (1,6 g, 89,4%) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 12,39 (ancho, 1H, COOH), 10,92 (ancho, 1H, OH), 10,48 (s, 1H, -CHO), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 3,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 236,1

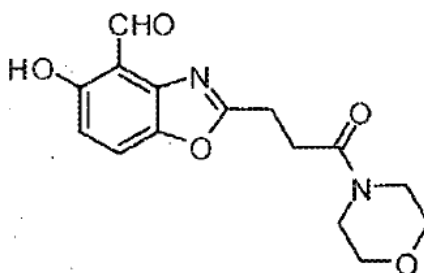
Síntesis del Compuesto 8:



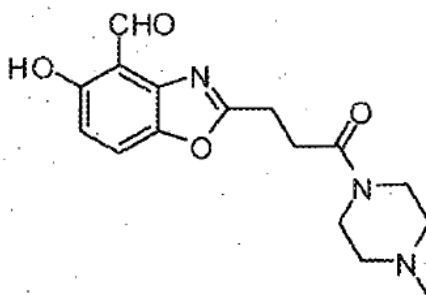
Se añadieron el Compuesto 7 (1 eq) y CDI (1,1 eq) a DCM seco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h. La solución de amina (1 eq) en DCM se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, proporcionando el Compuesto 8.



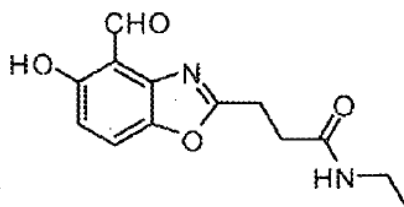
Se obtuvo la 3-(4-formil-5-hidroxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-metoxietil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 26,8% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,25 (s, 1H, OH), 10,57 (s, 1H, CHO), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 6,14 (ancho, 1H, NH), 3,45-3,43 (m, 4H, 2CH₂), 3,33 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 293,2.



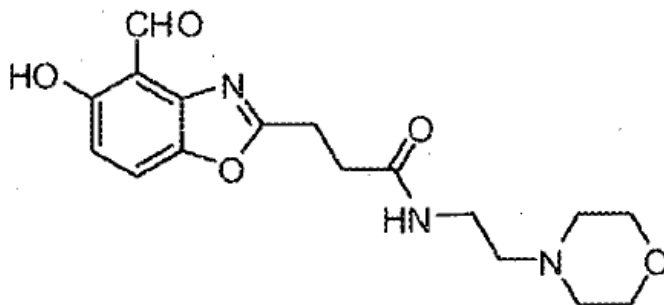
El 5-Hidroxi-2-(3-morfolino-3-oxopropil)benzo[d]oxazol-4-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 42,6% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,26 (s, 1H, OH), 10,57 (s, 1H, CHO), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H, ArH), 3,73- 3,63 (m, 4H, 2CH_2), 3,57-3,54 (m, 2H, CH_2), 3,34-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 305,2.



Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)benzo[d]oxazol-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. Rendimiento del 20%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,56 (s, 1H, CHO), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 3,66-3,63 (m, 2H, CH_2), 3,57-3,55 (m, 2H, CH_2), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,45-2,44 (m, 2H, CH_2), 2,43-2,39 (m, 2H, CH_2), 2,31 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 318,2.

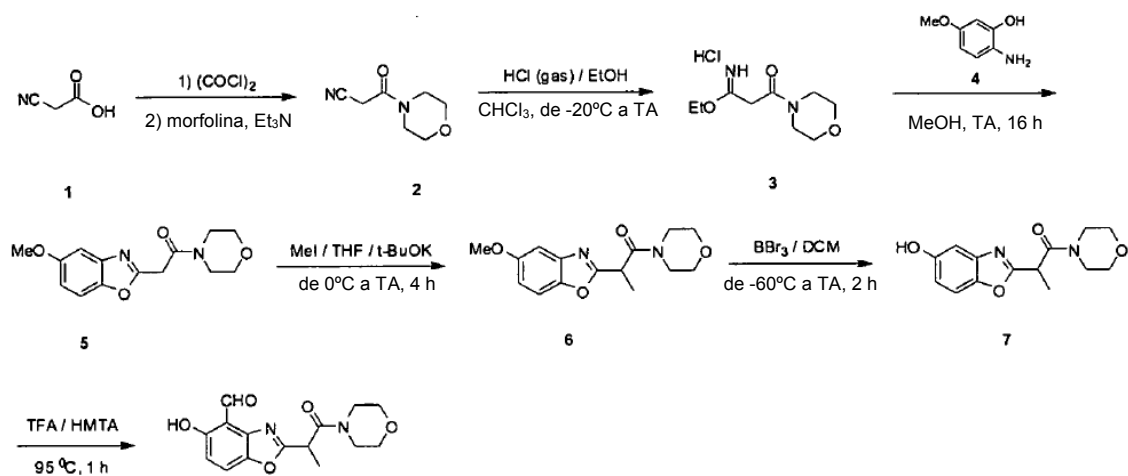


Se obtuvo la N-etil-3-(4-formil-5-hidroxibenzo[d]oxazol-2-il)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. Rendimiento del 38,9%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,56 (s, 1H, CHO), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 263,2.

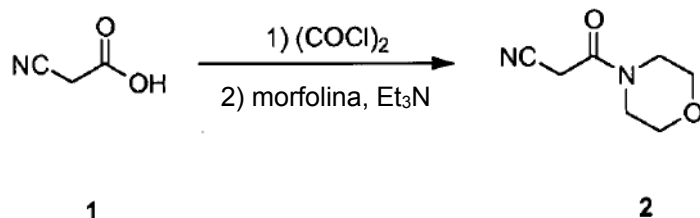


Se obtuvo la 3-(4-formil-5-hidroxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. Rendimiento del 10,2%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,24 (s, 1H, OH), 10,57 (s, 1H, CHO), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H, ArH), 6,15 (ancho, 1H, NH), 3,70-3,67 (m, 4H, 2CH_2), 3,40-3,35 (m, 2H, CH_2), 3,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,48 - 2,43 (m, 6H, 3CH_2). MS [ESI, MH^+]: 348,2.

Ejemplo comparativo 79

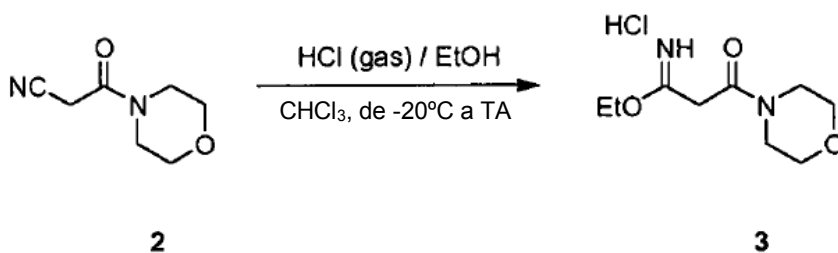


Síntesis del Compuesto 2:



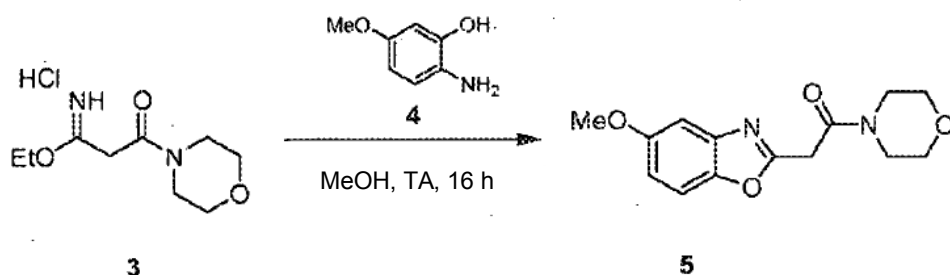
- 5 El Compuesto 1 (25 g, 294,1 mmol) y DMF (0,5 ml) se suspendieron en DCM (250 ml). Se añadió gota a gota a 0°C (COCl)₂ (41 g, 323,5 mmol). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada. El residuo se disolvió en DCM seco (250 ml). La solución de cloruro de acilo se añadió gota a gota a la solución de morfolina (28,1 g, 323,5 mmol) y Et₃N (32,7 g, 323,5 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C. Luego, la mezcla se agitó a TA durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) y proporcionó el Compuesto 2 (18,7 g, 41%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 3:



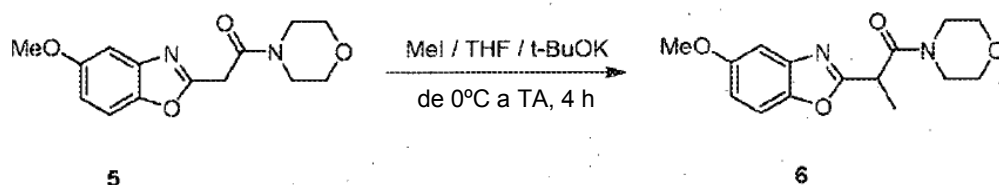
- 15 El Compuesto 2 (18,5 g, 120,1 mmol) y EtOH (8,3 mmol) se añadieron a CHCl₃ (120 ml) y se enfriaron a -20°C. Se burbujeó HCl (gas) en la mezcla durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con MTBE y proporcionó el Compuesto 3 (14,5 g, 51%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 5:



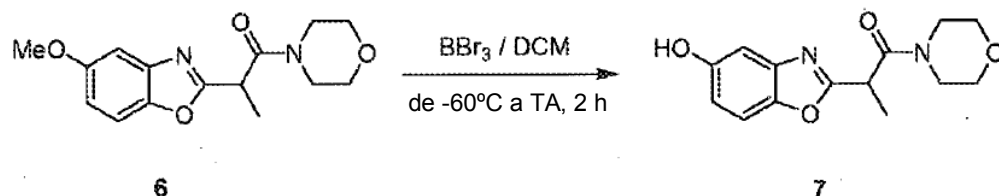
El Compuesto 3 (12,2 g, 51,5 mmol) se disolvió en MeOH (105 ml) y se enfrió a 0°C. La solución del Compuesto 4 (6 g, 43,1 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) y proporcionó el Compuesto 5 (8,7 g, 73,1%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 6:



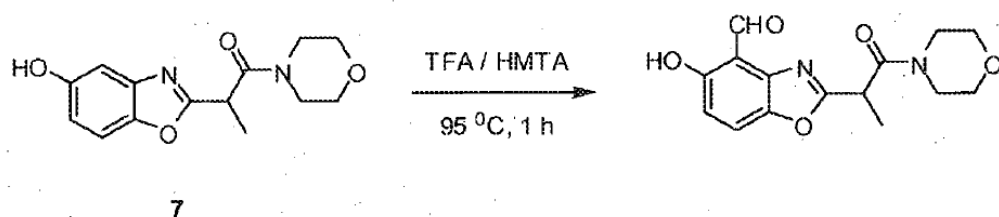
Se suspendió t-BuOK (4,2 g, 38,7 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a 0°C. La solución del Compuesto 5 (8,7 g, 32,2 mmol) en THF (75 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 1 h. La solución de Mel (4,7 g, 33,8 mmol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota a 0°C, luego se agitó a TA durante otras 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se acidificó con HCl 2 N a pH = 4, se extrajo con EA y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) y proporcionó el Compuesto 6 (7,3 g, 80,2%) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 7:

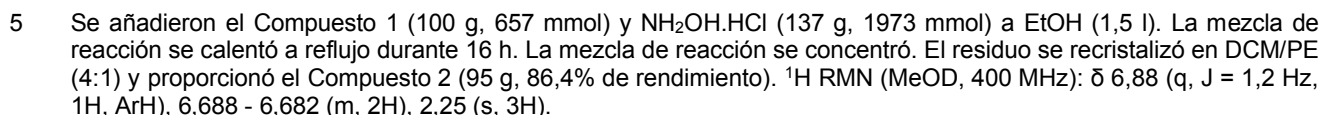


Se disolvió el Compuesto 6 (5,8 g, 20 mmol) en DCM (120 ml) y se enfrió a -60°C. La solución de BBr₃ (30 g, 120 mmol) en DCM (40 ml) se añadió a -60°C. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Luego la reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EA. El EA combinado se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EA = 1:2) y proporcionó el Compuesto 7 (3,3 g, 47,8%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,28 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H, ArH), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,82 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H, ArH), 4,30 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 3,75-3,55 (m, 8H, 4CH₂), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

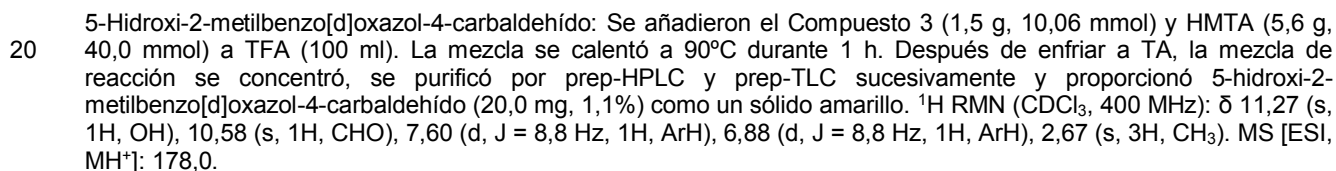
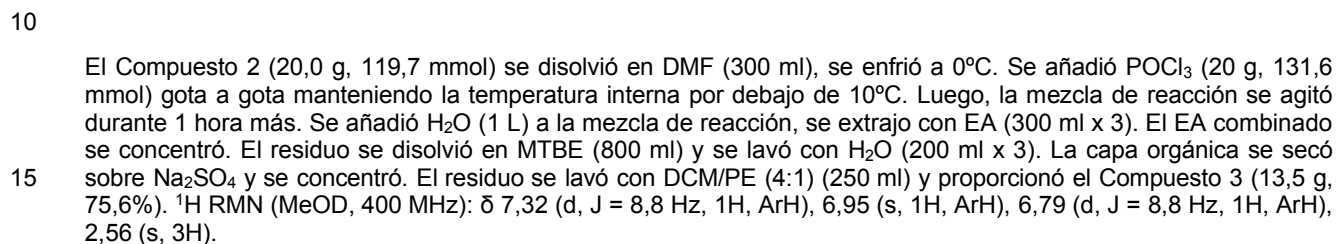
Síntesis de 5-hidroxi-2-(1-morfolino-1-oxopropan-2-il) benzo[d]oxazol-4-carbaldehído:

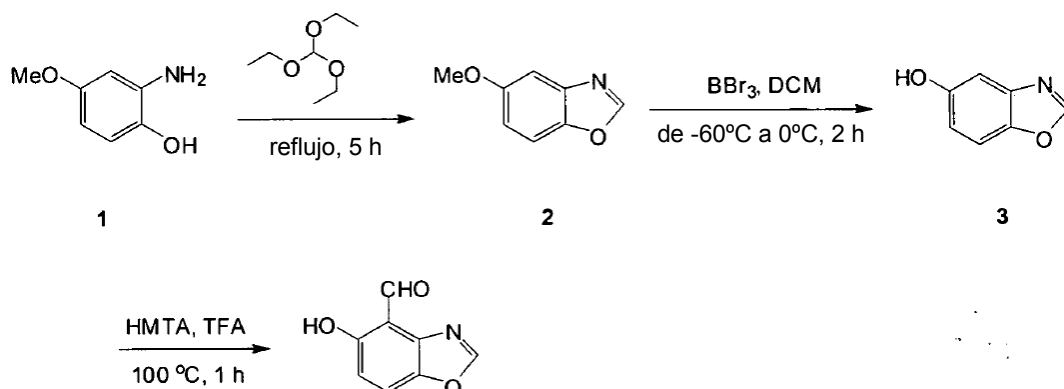


Se añadieron el Compuesto 7 (1 g, 3,62 mmol) y HMTA (2,1 g, 14,5 mmol) a TFA (45 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC y prep-TLC sucesivamente y proporcionó 5-hidroxi-2-(1-morfolino-1-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-4-carbaldehído (200 mg, 12,1%) como un sólido amarillo. MS [ESI, MH⁺]: 305,2.

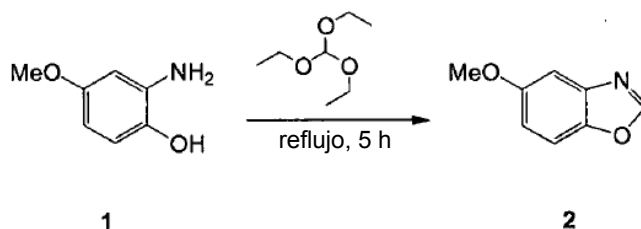


Síntesis del Compuesto 3:



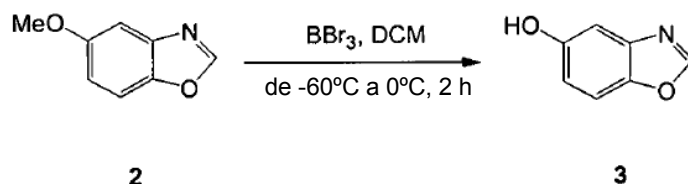


Síntesis del Compuesto 2:

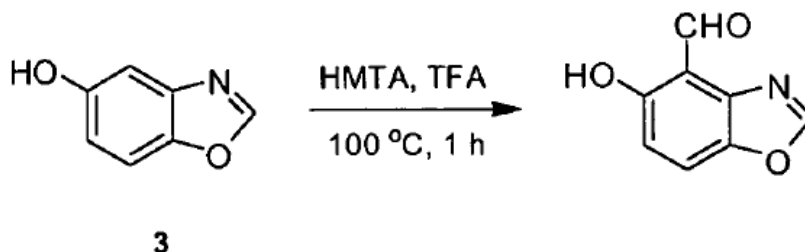


- 5 Una mezcla del Compuesto 1 (3,0 g, 23,0 mmol) y ortoformiato de trietilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a TA, se eliminó el ortoformiato de trietilo a alto vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el Compuesto 2 (1,3 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 3:

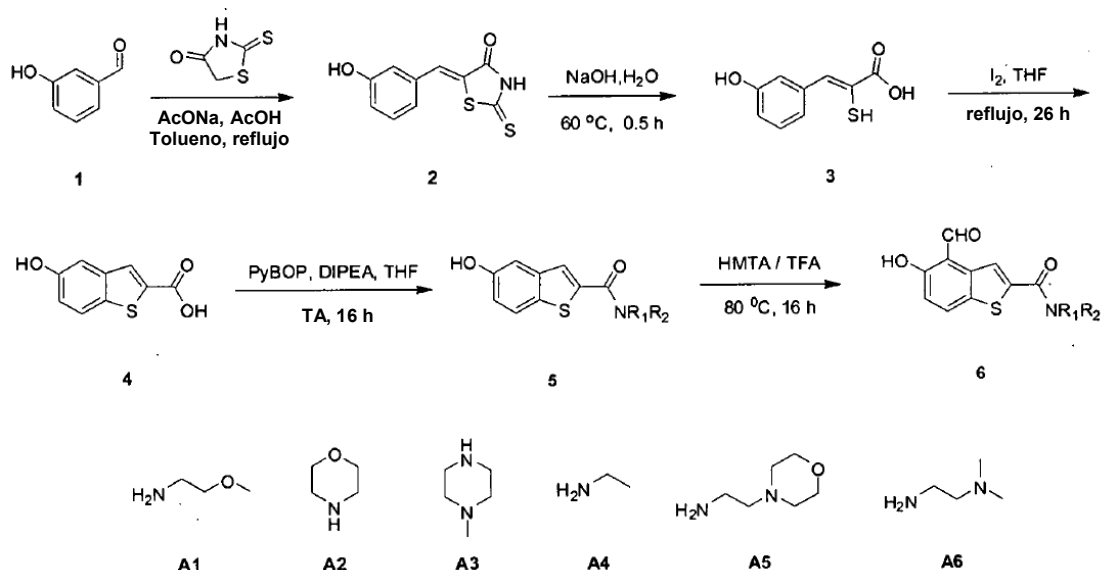


- 10 La solución del Compuesto 2 (1,2 g, 8,0 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a -60°C. La solución de BBr₃ (10,0 g, 40,0 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota y se mantuvo la temperatura por debajo de -50°C. Después de agitar durante otras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH a -60°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 3 (0,6 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. MS [ESI, MH⁺]: 136,2.

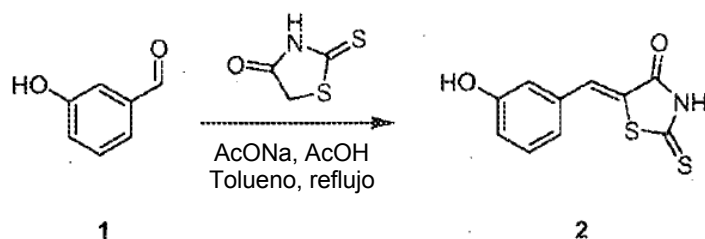


- 15 5-Hidroxibenzo[d]oxazol-4-carbaldehído: Una mezcla del Compuesto 3 (350 mg, 1,05 mmol) y HMTA (560 mg, 4 mmol) en AcOH (35 ml) se calentó a 90°C bajo N₂ durante 1,5 h. La reacción se controló mediante LCMS. Después de enfriar a TA, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-hidroxibenzo[d]oxazol-4-carbaldehído (152 mg, 25% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,99 (s, 1H, OH), 10,53 (s, 1H, CHO), 8,86 (s, 1H, ArH), 8,00 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH). MS [ESI, MH⁺]: 164,1.
- 20

Ejemplo comparativo 83

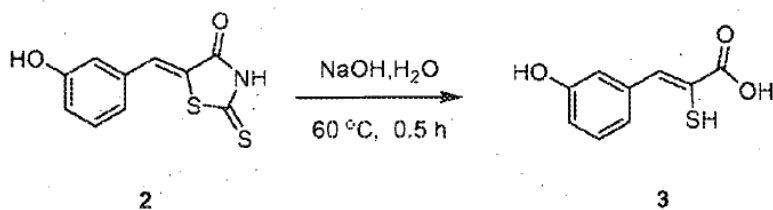


Síntesis del Compuesto 2:



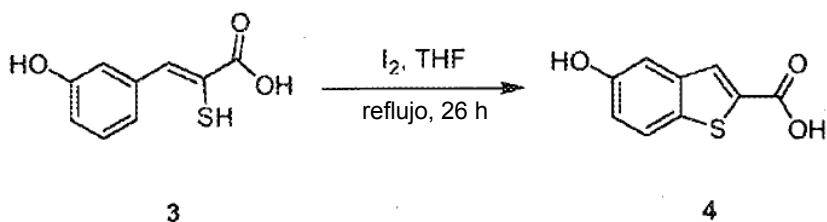
- 5 Se calentó una mezcla agitada de rodanina (31 g, 232 mmol), acetato de sodio (1,76 g, 21 mmol), Compuesto 1 (28,2 g, 232 mmol), ácido acético glacial (5,3 ml) y tolueno (300 ml) a reflujo durante 4 horas en un matraz de fondo redondo equipado con un separador de agua Dean y Stark. Durante este tiempo, se recogió un total de 45 ml de agua y se obtuvo un precipitado amarillo. Después de concentrar esta mezcla a aproximadamente la mitad de su volumen, se enfrió a 5°C. El sólido amarillo separado se filtró y se recogió y proporcionó el Compuesto 2 (54,8 g, 100%), sin purificación adicional, para pasar al siguiente paso directamente.

- 10 Síntesis del Compuesto 3:



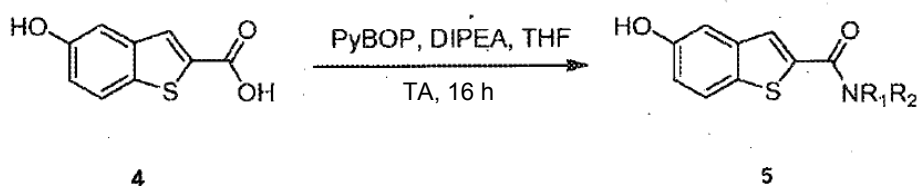
- 15 El Compuesto 2 (54,8 g, 231 mmol) se disolvió en una solución de hidróxido de sodio (46,2 g, 1155 mmol) en agua (750 ml) y se mantuvo a 60 - 70°C durante 30 minutos. Durante los últimos 15 minutos, se trató con carbón y se filtró. El filtrado se enfrió a 5-10°C y se acidificó bajo agitación mediante la adición gota a gota de HCl concentrado. El sólido precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el Compuesto 3 (38,6 g, 85,7% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Síntesis del Compuesto 4:



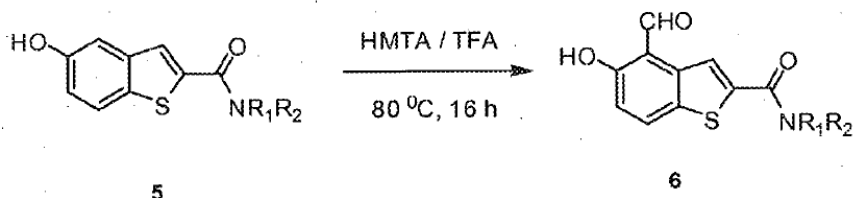
Una solución agitada del Compuesto 3 (38,6 g, 195,94 mmol) y yodo (62,5 g, 244,92 mmol) en THF seco se calentó a reflujo durante 26 h. Después de eliminar casi todo el THF, el residuo se vertió en agua. El pH se ajustó a 12 añadiendo progresivamente NaOH sólido y la fase acuosa se lavó con EA 3 veces, luego la fase acuosa se acidificó mediante HCl concentrado hasta pH 2. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto 4 (13,5 g, 35%) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del Compuesto 5:

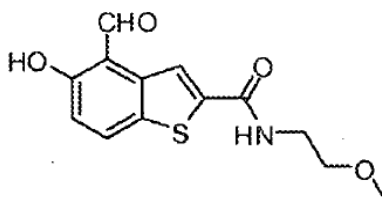


La mezcla del Compuesto 4 (1,0 eq), PyBOP (1,0 eq), amina (1,0 eq) y DIPEA (2,0 eq) se añadieron a THF seco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 5.

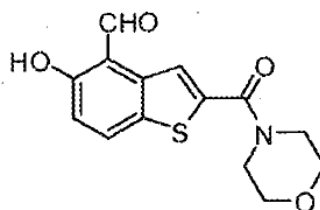
Síntesis del Compuesto 6:



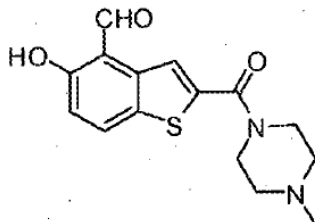
Una mezcla del Compuesto 5 (1,0 eq) y HMTA (4,0 eq) en TFA se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 16 h. La LC-MS indicó que la reacción se completó. Después de enfriar a RT, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC y proporcionó el Compuesto 6.



Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-metoxietil) venzo[b]tiofeno-2-carboxamida por el procedimiento anterior a partir de la aminaA1. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,02 (s, 1H, OH), 10,56 (s, 1H, CHO), 9,00 (t, 1H, J = 5,6 Hz, NH), 8,80 (d, 1H, J = 0,4 Hz, ArH), 8,13 (dd, 1H, J = 8,8, 0,4 Hz, ArH), 7,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,48 - 3,40 (m, 4H, CH₂), 3,28 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 280,1.

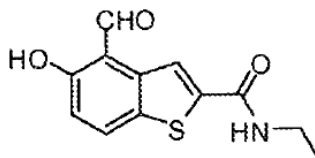


Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(morfolin-4-carbonil)benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,15 (s, 1H, -OH), 10,56 (s, 1H, CHO), 8,34 (s, 1H, ArH), 8,16 (dd, 1H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 3,64 (d, 8H, $J = 4,4$ Hz, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 292,1.



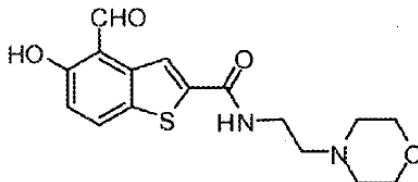
5

Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,53 (s, 1H, CHO), 8,30 (s, 1H, ArH), 8,10 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,10 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 3,61 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz, CH_2), 2,32 (s, 4H, CH_2), 2,17 (s, 3H, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 305,2.



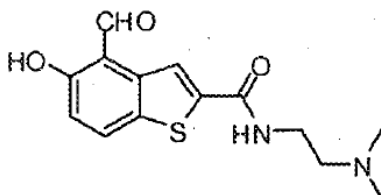
10

Se obtuvo la N-etil-4-formil-5-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,00 (s, 1H, OH), 10,58 (s, 1H, CHO), 8,92 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, NH), 8,77 (s, 1H, ArH), 8,12 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,14 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 3,29-3,24 (m, 2H, CH_2), 1,12 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3). MS [ESI, MH^+]: 250,1.



15

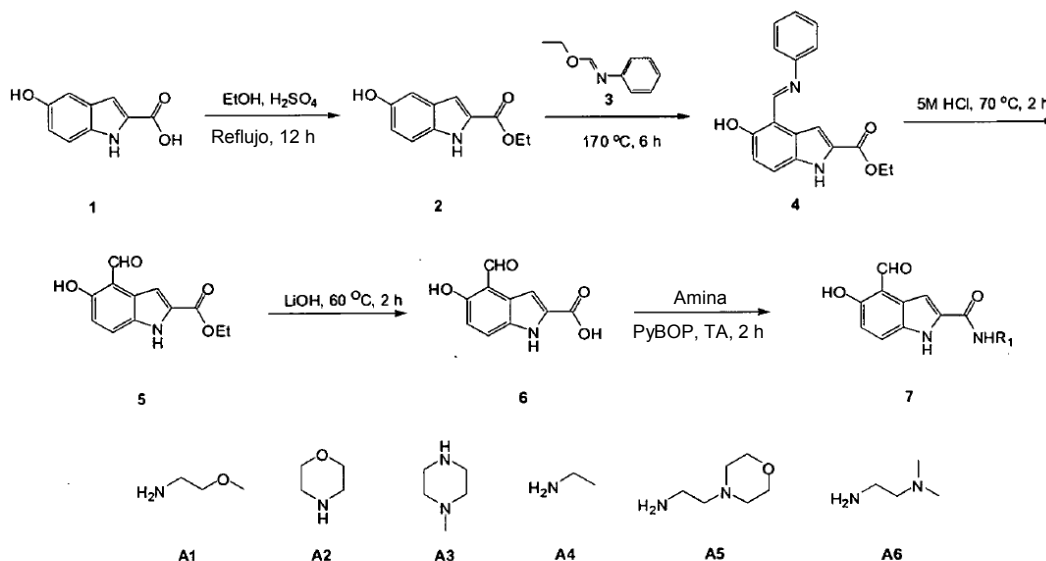
Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-morfolinoetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H, CHO), 8,73-8,72 (m, 3H, ArH), 7,88 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, ArH), 6,90 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, ArH), 3,53 (t, 6H, $J = 4,4$ Hz, CH_2), 2,38 (s, 6H, CH_2). MS [ESI, MH^+]: 335,2.



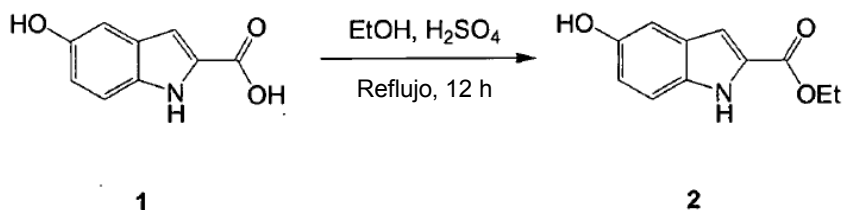
20

Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-4-formil-5-hidroxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 10% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H, CHO), 8,84 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, NH), 8,75 (s, 3H, ArH), 8,09 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, ArH), 7,12 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, ArH), 3,35 - 3,30 (m, 2H, CH_2), 2,44 - 2,41 (m, 2H, CH_2), 2,18 (s, 6H, CH_3); MS [ESI, MH^+]: 293,2.

25 Ejemplo comparativo 84

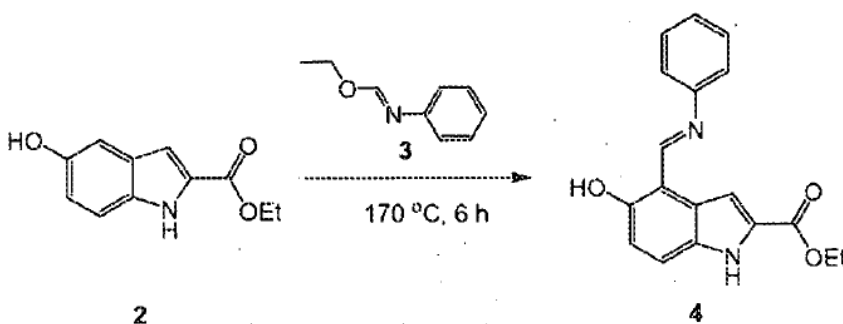


Síntesis del Compuesto 2:



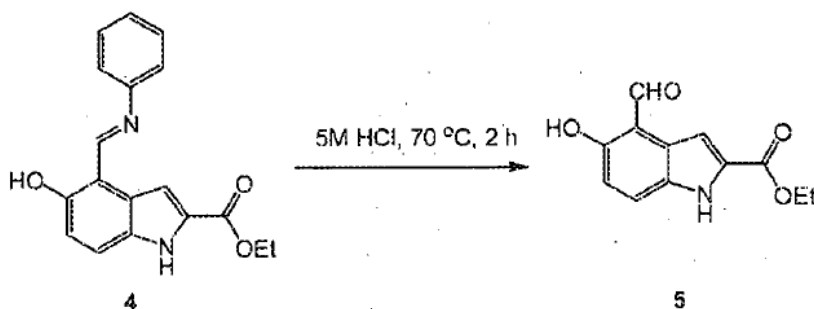
- 5 A la solución del Compuesto 1 (5 g, 0,028 mol) en EtOH (250 ml) se añadió H₂SO₄ (0,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM (100 ml). La capa de DCM se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 2 (5,0 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 4:



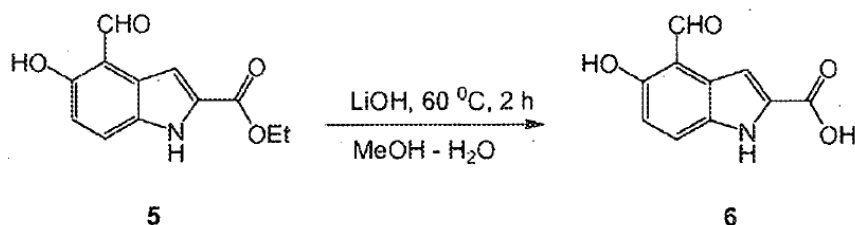
- 10 La mezcla del Compuesto 2 (5 g, 0,024 mol) y Compuesto 3 (3,7 g, 0,024 mol) se calentó a 160-180°C bajo N₂ durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en MeOH (5 ml) a 70°C. A continuación, la mezcla se enfrió a TA, el precipitado formado se filtró y se lavó con MeOH y se secó para dar el Compuesto 4 (3,0 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Síntesis del Compuesto 5:



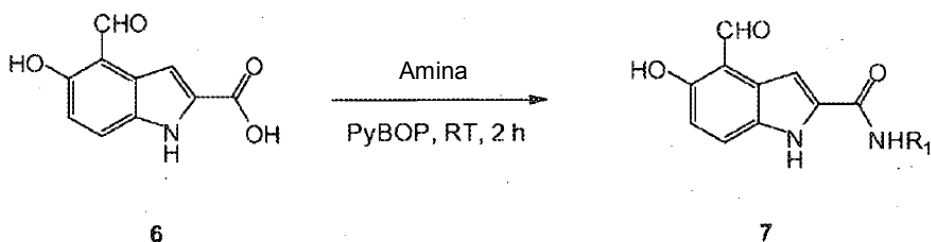
La suspensión del Compuesto 4 (3,0 g, 9,7 mmol) en HCl 5 M (100 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), el precipitado formado se filtró y se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto 5 (2,0 g, 90,5% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 11,72 (s, 1H, OH), δ 10,40 (s, 1H, CHO), 9,08 (ancho, 1H, NH), 7,58 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 7,44 (s, 1H, ArH), 6,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 4,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3).

Síntesis del Compuesto 6:

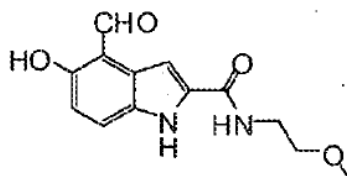


A la solución del Compuesto 5 (2,0 g, 8,0 mmol) en MeOH (30 ml), se añadió la solución de LiOH- H_2O (0,5 g, 12,0 mmol) en H_2O (15 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y luego se acidificó con HCl 3 M a pH = 2. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto 6 (1,6 g, 91,4% de rendimiento). MS [ESI, MH^+]: 206,1.

Síntesis del Compuesto 7:

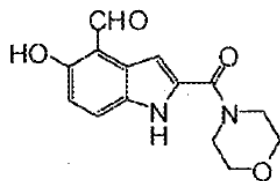


A la solución del Compuesto 6 (1 eq), amina (1 eq) y PyBOP (1 eq) en DMF se añadió DIPEA (2 eq) gota a gota a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido completo, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 7.



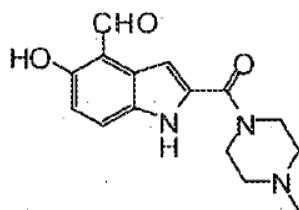
Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1H-indol-2-carboxamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A1. 18% de rendimiento. 1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H, CHO), 7,60 (dd, 1H, J = 0,8 Hz, J = 8,8 Hz, ArH), 7,47 (d, 1H, J = 1,2 Hz, ArH), 6,81 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,53 (m, 4H, $2CH_2$), 3,34 (s, 3H, OCH_3);

MS [ESI, MH^+]: 263,2.



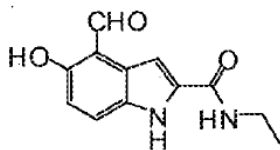
El 5-hidroxi-2-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-4-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 25% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,80 (s, 1H, OH), 10,53 (s, 1H, CHO), 10,51 (s, 1H, NH), 7,59 (dd, 1H, J = 0,8 Hz, J = 8,8 Hz, ArH), 7,26 (dd, 1H, J = 0,8 Hz, ArH), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,73 (s, 4H, 2CH₂), 3,63 (m, 4H, 2CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 275,2.

5



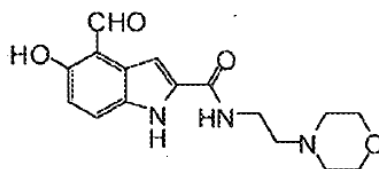
Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-indol-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 23,6% de rendimiento. ^1H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 9,97 (s, 1H, CHO), 7,42 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,91 (s, 1H, ArH), 6,63 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 4,53 (d, 2H, J = 14,8 Hz, CH₂), 3,55-3,41 (m, 4H), 3,09 (m, 2H, CH₂), 2,85 (s, 3H, NCH₃). MS [ESI, MH⁺]: 288,2.

10



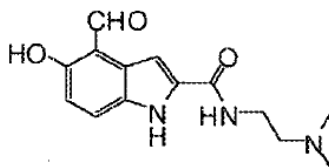
Se obtuvo la N-etil-formil-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 30% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 11,68 (s, 1H, OH), δ 10,50 (s, 1H, CHO), δ 10,32 (s, 1H, NH), 8,56 (ancho, 1H, NH), 7,62 (d, 1H, J = 1,6 Hz, ArH), 7,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz, ArH), 6,83 (d, 1H, J = 4,8 Hz, ArH), 3,24 (m, 2H, CH₂), 1,09 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 233,2.

15



Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-carboxamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 22% de rendimiento. ^1H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 9,93 (s, 1H, CHO), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 6,96 (s, 1H, ArH), 6,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 4,03 (d, 2H, CH₂), 3,78-3,67 (m, 4H, 2CH₂), 3,56 (d, 2H, J = 12,4 Hz, CH₂), 3,35 (t, 2H, J = 6,0 Hz, CH₂), 3,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz, CH₂). MS [ESI, MH⁺]: 318,3.

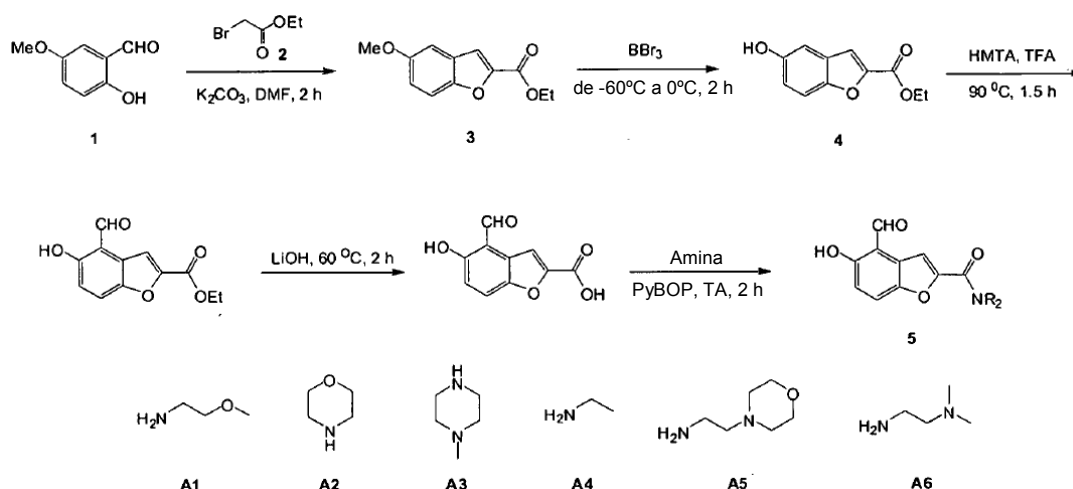
20



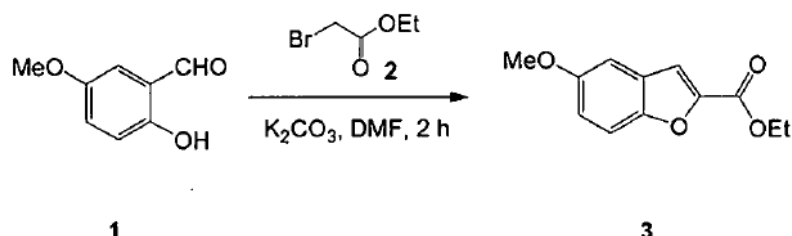
Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-4-formil-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida por el procedimiento anterior a partir de la amina A6. Rendimiento del 25%. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 10,49 (s, 1H, CHO), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 7,52 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,55 (t, 2H, J = 6,4 Hz, CH₂), 2,64 (t, 2H, J = 6,4 Hz, CH₂), 2,36 (s, 6H, 2NCH₃). MS [ESI, MH⁺]: 276,2.

25

Ejemplo comparativo 85

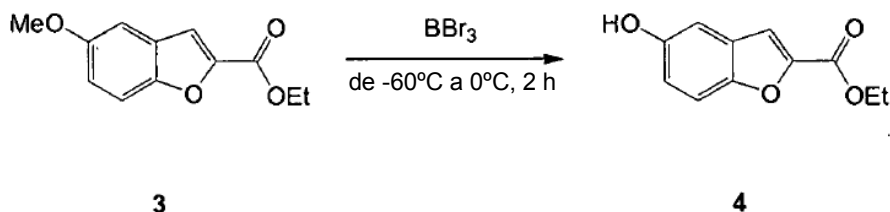


Síntesis del Compuesto 3:

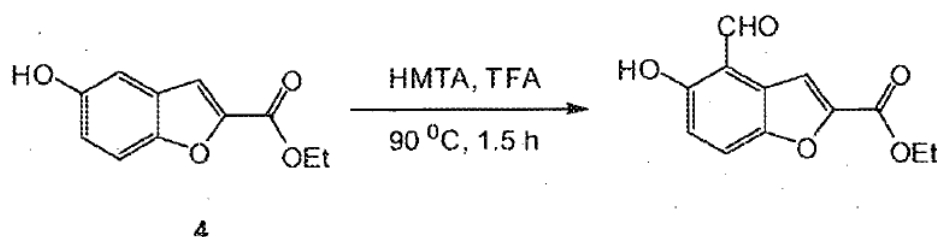


La mezcla del Compuesto 1 (15,2 g, 0,1 mol), Compuesto 2 (16,6 g, 0,1 mol) y K_2CO_3 (27,6 g, 0,2 mol) en DMF (150 ml) se calentó a reflujo bajo N_2 durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM (100 ml), la solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el Compuesto 3 (11,8 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 4:

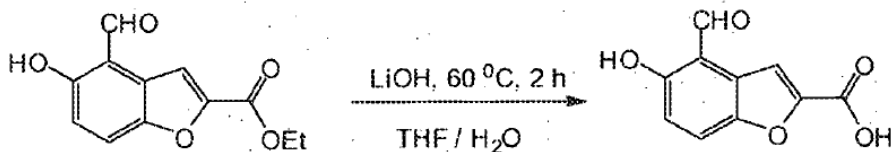


La solución de BBr_3 (40 g, 160,0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a la solución del Compuesto 3 (9 g, 40,9 mmol) en DCM (300 ml) a $-60^\circ C$. Después de eso, la mezcla de reacción se calentó lentamente a $0^\circ C$ y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con EtOH (10 ml) lentamente a $-60^\circ C$. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el Compuesto 4 (8,8 g, 100% de rendimiento). MS [ESI, MH^+]: 206,1.



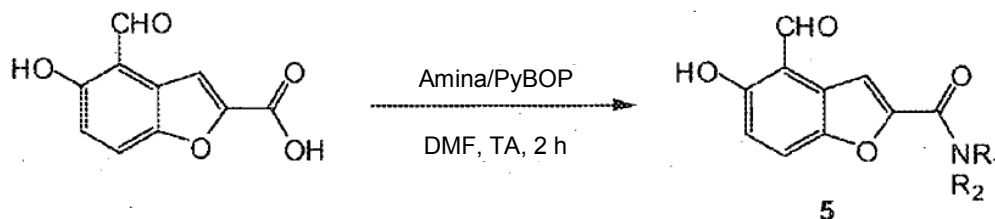
4-Formil-5-hidroxibenzofuran-2-carboxilato de etilo: La mezcla del Compuesto 4 (5,0 g, 24,3 mmol) y HMTA (13,5 g, 97,0 mmol) en TFA (500 ml) se calentó a $100^\circ C$ bajo N_2 durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La

mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H₂O (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua, se secó para proporcionar MNKD-227 (3,0 g, 53,5% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,45 (s, 1H, OH), 10,26 (d, 1H, J = 0,4 Hz, CHO), 7,72 (s, 1H, ArH), 7,68 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 4,40 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 1,37 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃). MS [ESI, MH⁺]: 235,1.

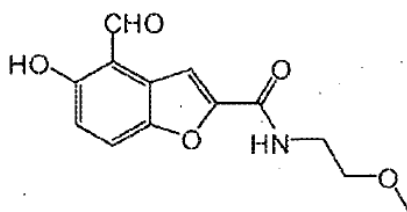


Ácido 4-formil-5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico: La solución de LiOH-H₂O (1,26 g, 60 mmol) en H₂O (15 ml) se añadió gota a gota a la solución de 4-formil-5-hidroxibenzofurano-2-carboxilato de etilo (4,6 g, 20 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró y luego se acidificó con HCl 3 M a pH = 2. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y se secó para dar el ácido 4-formil-5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico (4,1 g, 87,8% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,91 (s, 1H, OH), 10,47 (s, 1H, CHO), 7,92 (d, 1H, J = 0,8 Hz, ArH), 7,87 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 0,8 Hz, ArH), 7,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH); MS [ESI, MH⁺]: 207,1.

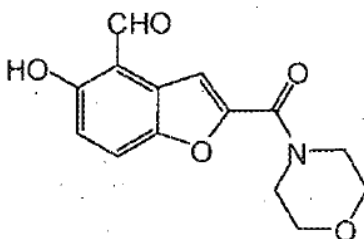
Síntesis del Compuesto 5:



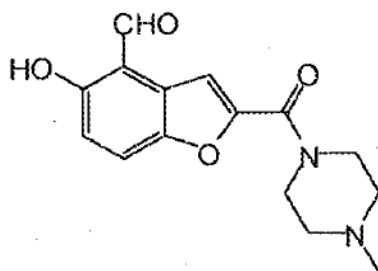
A la solución del ácido 4-formil-5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico (1 eq), amina (1 eq) y PyBOP (1 eq) en DMF se añadió DIPEA (2 eq) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el Compuesto 5.



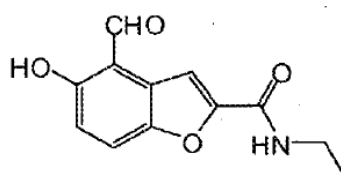
Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-metoxietil)benzofuran-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de amina A1. 17,6% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H, OH), 10,47 (s, 1H, CHO), 8,77 (t, 1H, J = 5,2 Hz, NH), 7,96 (d, 1H, J = 0,8 Hz, ArH), 7,81 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, ArH), 7,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,41 (m, 4H, 2CH₂), 3,24 (s, 3H, OCH₃). MS [ESI, MH⁺]: 264,1.



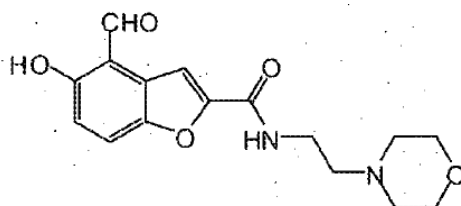
El 5-hidroxi-2-(morfolin-4-carbonil)benzofuran-4-carbaldehído se obtuvo mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A2. 21,7% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,48 (s, 1H, OH), 10,31 (s, 1H, CHO), 7,65 (d, 1H, J = 1,2 Hz, ArH), 7,03 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,87-3,78 (m, 8H); MS [ESI, MH⁺]: 276,2.



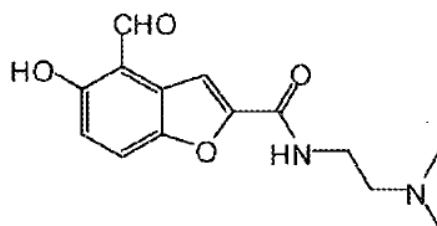
Se obtuvo el 5-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzofuran-4-carbaldehído mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A3. 30% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,63 (s, 1H, ArH), 7,41 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 6,97 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, ArH), 5,87 (d, 1H, J = 0,8 Hz, NH), 4,79 (d, 2H, J = 14,8 Hz, CH₂), 3,63-3,48 (m, 4H, 2CH₂), 3,25-3,22 (m, 2H, CH₂), 2,96 (s, 3H, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 289,2.



Se obtuvo la N-etil-4-formil-5-hidroxibenzofuran-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A4. 18,7% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H, OH), 10,47 (s, 1H, CHO), 8,77 (t, 1H, J = 5,2 Hz, NH), 7,94 (s, 1H, ArH), 7,80 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 0,8 Hz, ArH), 7,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 3,26 (m, 2H, CH₂), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 234,2.



Se obtuvo la 4-formil-5-hidroxi-N-(2-morfolinoetil)benzofuran-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A5. 21,7% de rendimiento. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,72 (d, 1H, J = 1,2 Hz, ArH), 7,40 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, ArH), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 5,87 (s, 1H, NH), 4,08 (m, 2H, CH₂), 3,80 (t, 4H, J = 5,6 Hz, 2CH₂), 3,68 (d, 2H, J = 12,0 Hz, CH₂), 3,25 - 3,17 (m, 2H, CH₂); MS [ESI, MH⁺]: 319,2.



Se obtuvo la N-(2-(dimetilamino)etil)-4-formil-5-hidroxibenoxofuran-2-carboxamida mediante el procedimiento anterior a partir de la amina A6. 25% de rendimiento. ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,89 (s, 1H, OH), 10,48 (s, 1H, CHO), 9,41 (ancho, 1H, NH), 8,97 (ancho, 1H, NH), 7,98 (s, 1H, ArH), 7,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz, ArH), 7,12 (d, 1H, J = 9,2 Hz, ArH), 3,59 (d, 2H, J = 6,4 Hz, CH₂), 3,24 (s, 2H, CH₂), 2,81 (s, 6H, 2CH₃); MS [ESI, MH⁺]: 277,2.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> MannKind Corporation	
5	<120> Inhibidores de IRE1alfa	
	<130> 005184.00061	
10	<150> Documento US 61/320.975	
	<151> 05-04-2010	
	<160> 6	
15	<170> FastSEQ para Windows versión 4.0	
	<210> 1	
	<211> 15	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> sustrato tallo-bucle de mini-XBP-1 ARNm humano	
25	<400> 1 caguccgcag gacug	15
	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> Homo sapiens	
	<400> 2 cctggttgct gaagaggagg	20
35	<210> 3	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
40	<400> 3 ccatggggag atgttctgga g	21
	<210> 4	
	<211> 24	
45	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
50	<400> 4 ccagttggtg taggagttga gacc	24
	<210> 5	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 5 aggctatgac ctgaatggca ga	22
	<210> 6	
60	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	

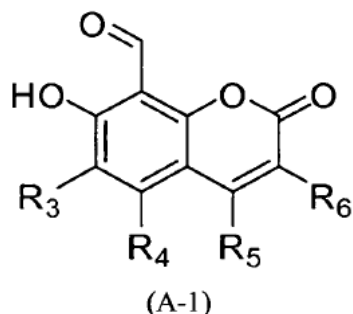
<400> 6

cagccaggac gagcagcagc ccg

23

REIVINDICACIONES

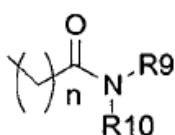
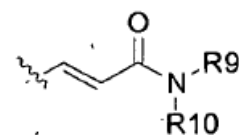
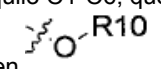
1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto inhibe directamente la actividad de IRE-1 α in vitro y se representa mediante la fórmula estructural (A-1):

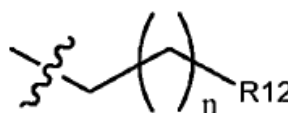


5 donde

R3 y R4 son independientemente hidrógeno; o alcoxilo C1-C6, opcionalmente sustituido con (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N u O, o (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

10 R5 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y los sustituyentes opcionales para el alquilo C1-C6 es una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N u O;

R6 es  , en donde n es 0, 1 ó 2;  ; o alquilo C1-C6, que está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  ;

R9 y R10 son independientemente hidrógeno; alquilo C1-C6; o  , en donde n es 0, 1, 2 ó 3; o

15 R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 14 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N y O, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6;

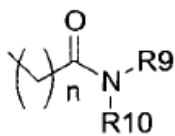
20 R12 es amino; alcoxi C1-C6; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N y O, y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R3 es hidrógeno; o alcoxilo C1-C6, opcionalmente sustituido con (1) una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de O, o (2) un cicloalquilo que puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R4 es hidrógeno; o alcoxilo C1-C6, opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C6 que contiene un átomo de N u O.

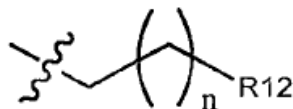
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R5 es metilo opcionalmente sustituido y los sustituyentes opcionales para el metilo es una cadena de hidrocarburo C1-C6 que contiene un átomo de O.

30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R6 es

en donde n es 0, 1 ó 2;



R9 y R10 son independientemente hidrógeno; alquilo C1-C6; o

donde n es 0, 1, 2 ó 3; o

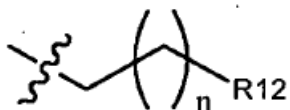
R9 y R10, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N y O, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6;

R12 es alcoxi C1-C6; o un heterociclo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R6 es etilo, que está sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que

consiste en ;

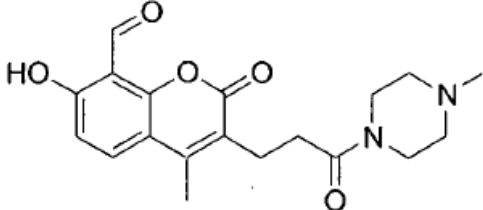
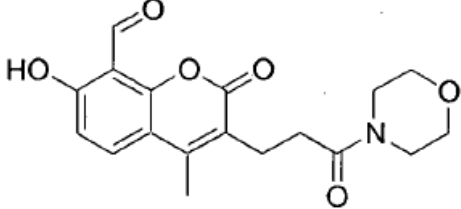
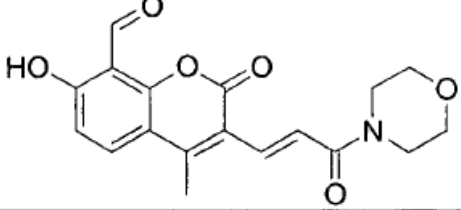
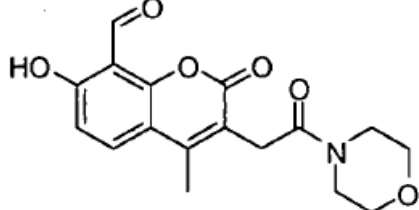
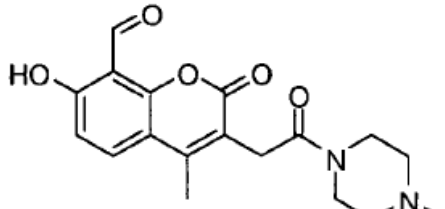
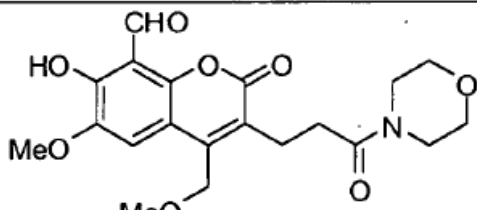


R10 es

en donde n es 0, 1, 2 ó 3;

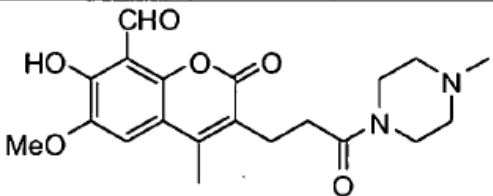
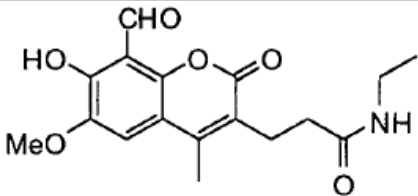
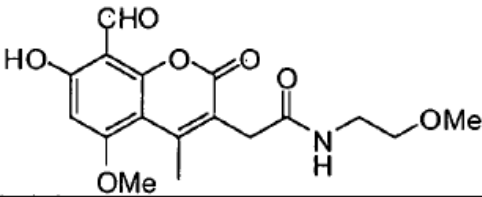
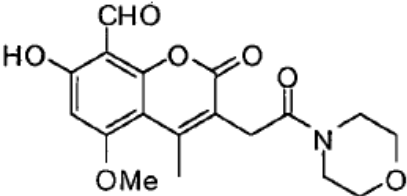
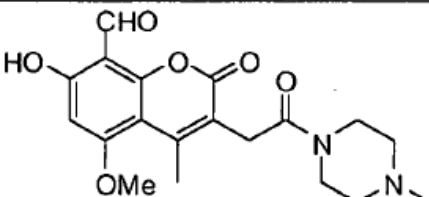
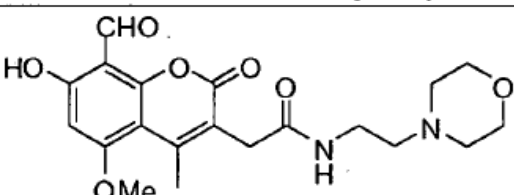
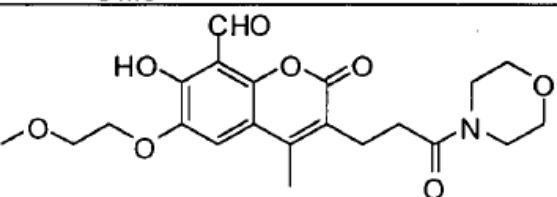
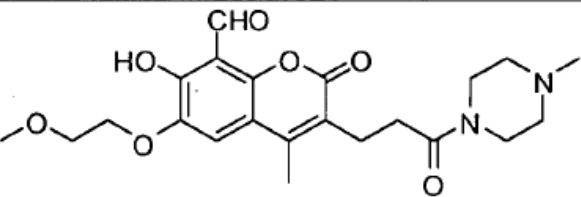
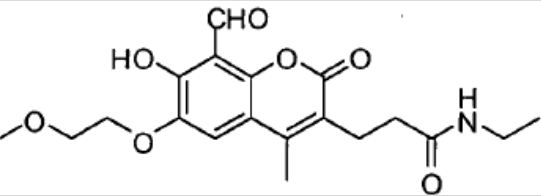
R12 es alcoxi C1-C6.

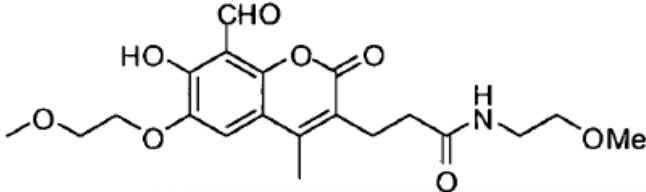
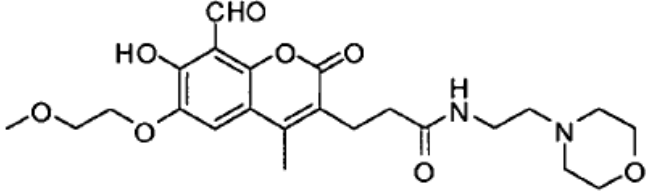
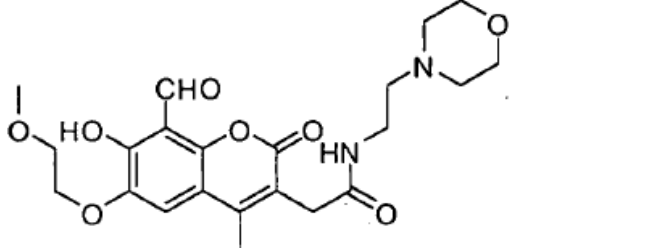
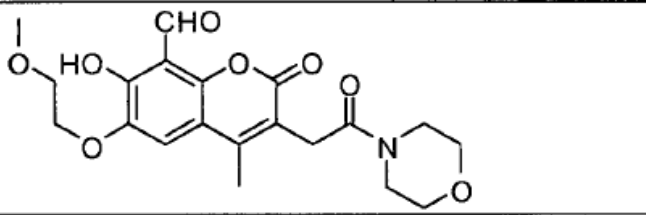
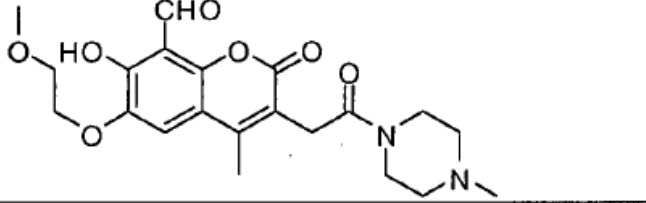
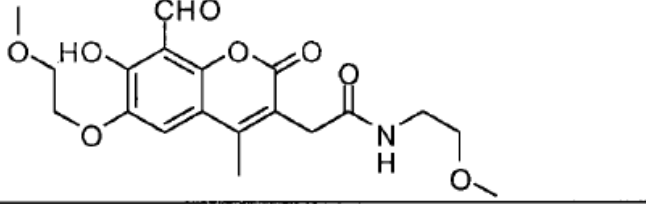
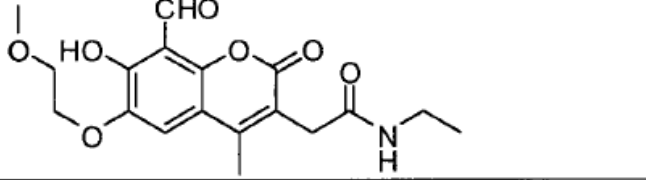
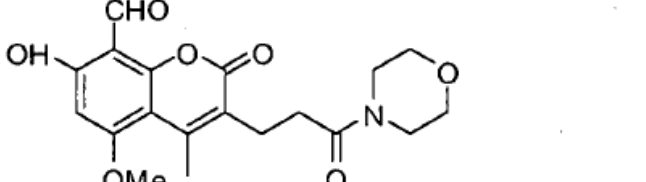
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de

15	
69	
71	
129	
130	
139	

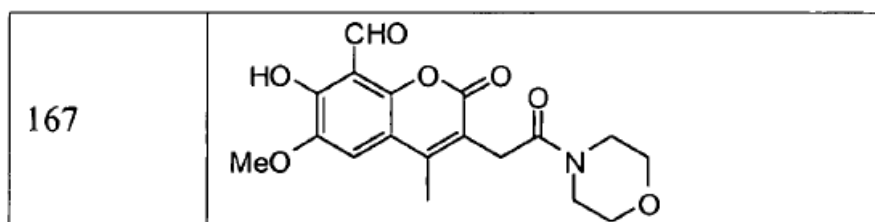
140	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCCN3CCOCC3)C(=O)O</chem>
145	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCCOCCOC)C(=O)O</chem>
152	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCCOC)C(=O)O</chem>
153	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCCO3CCOCC3)C(=O)O</chem>
154	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)N(C)CCO3CCOCC3)C(=O)O</chem>
155	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCC)C(=O)O</chem>
156	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCCN3CCOCC3)C(=O)O</chem>
159	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)c(c1C2=C(C(=O)OC2=O)CCC(=O)NCCOC)C(=O)O</chem>

160	
161	
162	
163	
168	
169	
171	
172	

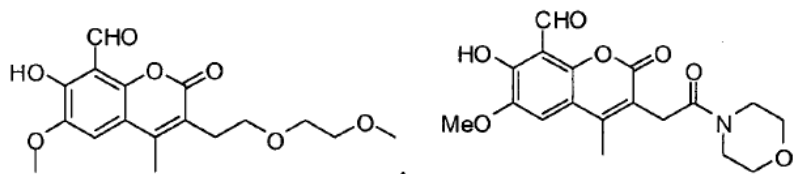
173	
174	
176	
177	
178	
179	
181	
182	
183	

184	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

193	
194	
196	
201	
202	
204	
205	
206	
127	



8. Un compuesto según la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:



- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un complejo que comprende IRE-1 α y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno asociado con la respuesta de proteína desplegada o un trastorno asociado con un objetivo de decaimiento dependiente de IRE-1 α regulada (RIDD).
- 10
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el tratamiento comprende además administrar un agente terapéutico que induce o sobreexpone la expresión de IRE-1 α , o donde el tratamiento comprende además administrar un agente terapéutico que es menos eficaz cuando se expresa IRE-1 α , o en el que el tratamiento de un trastorno asociado con la respuesta de proteína desplegada comprende además administrar un inhibidor de proteasoma.
- 15

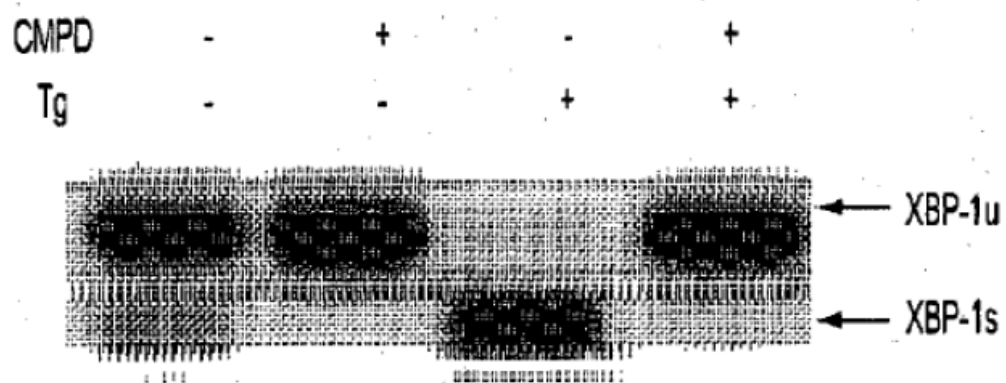


FIG. 1

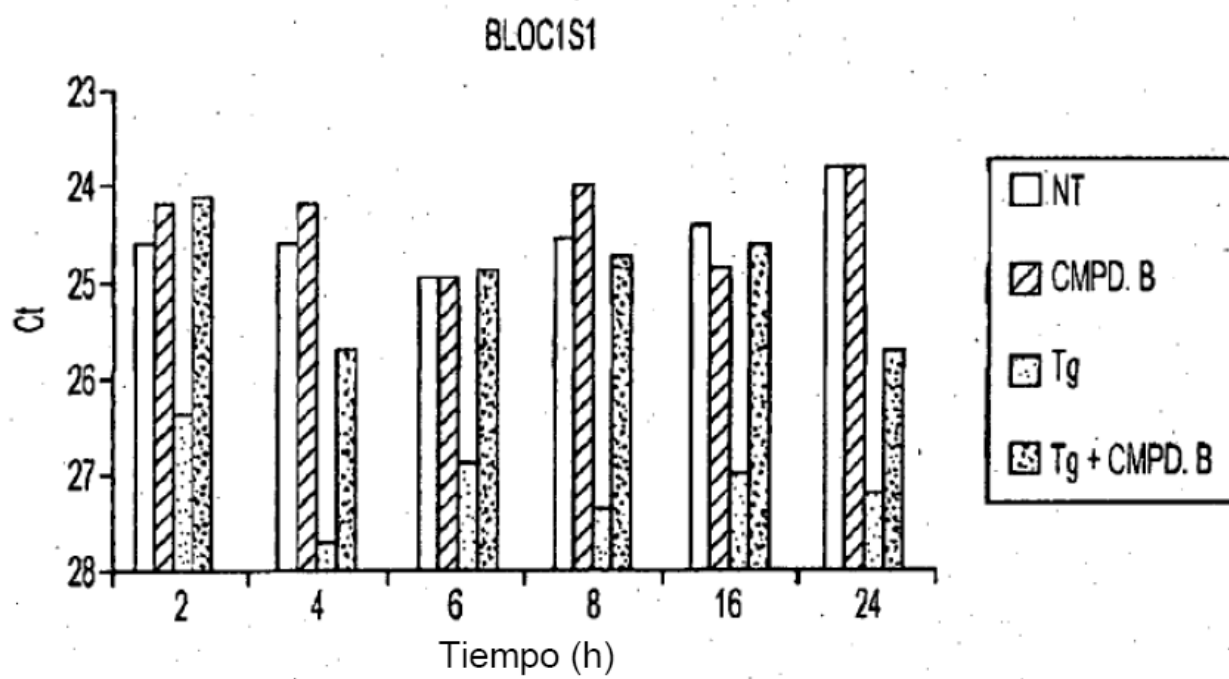


FIG. 2A

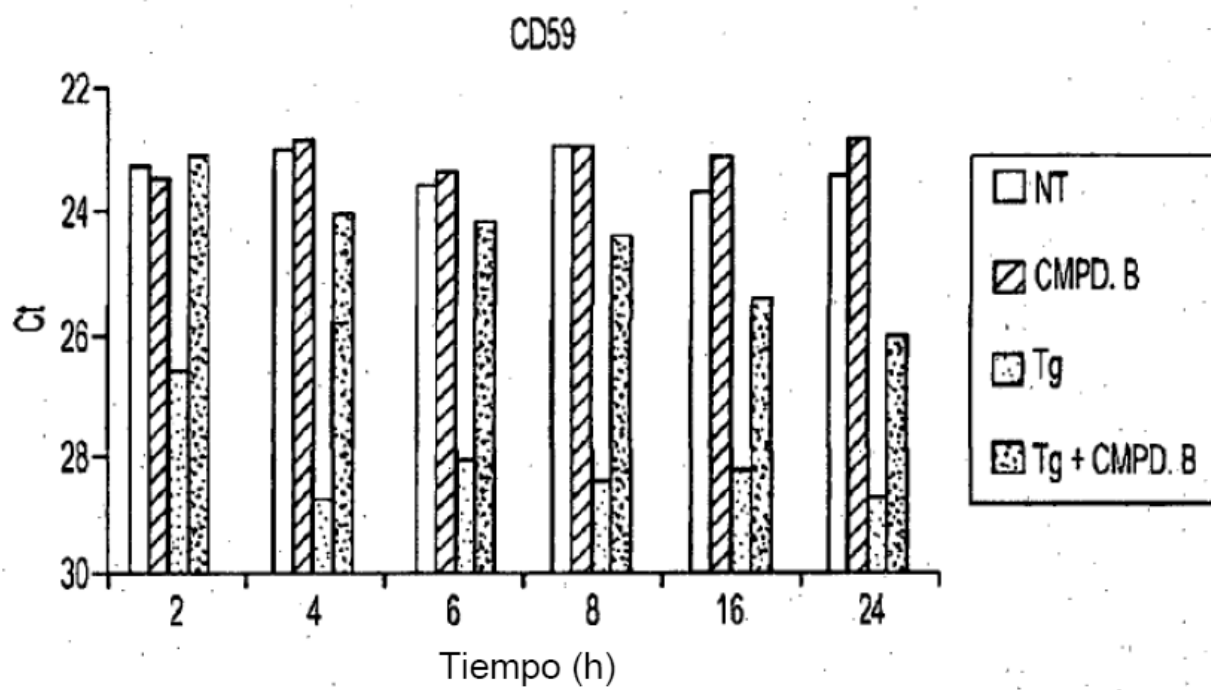


FIG. 2B

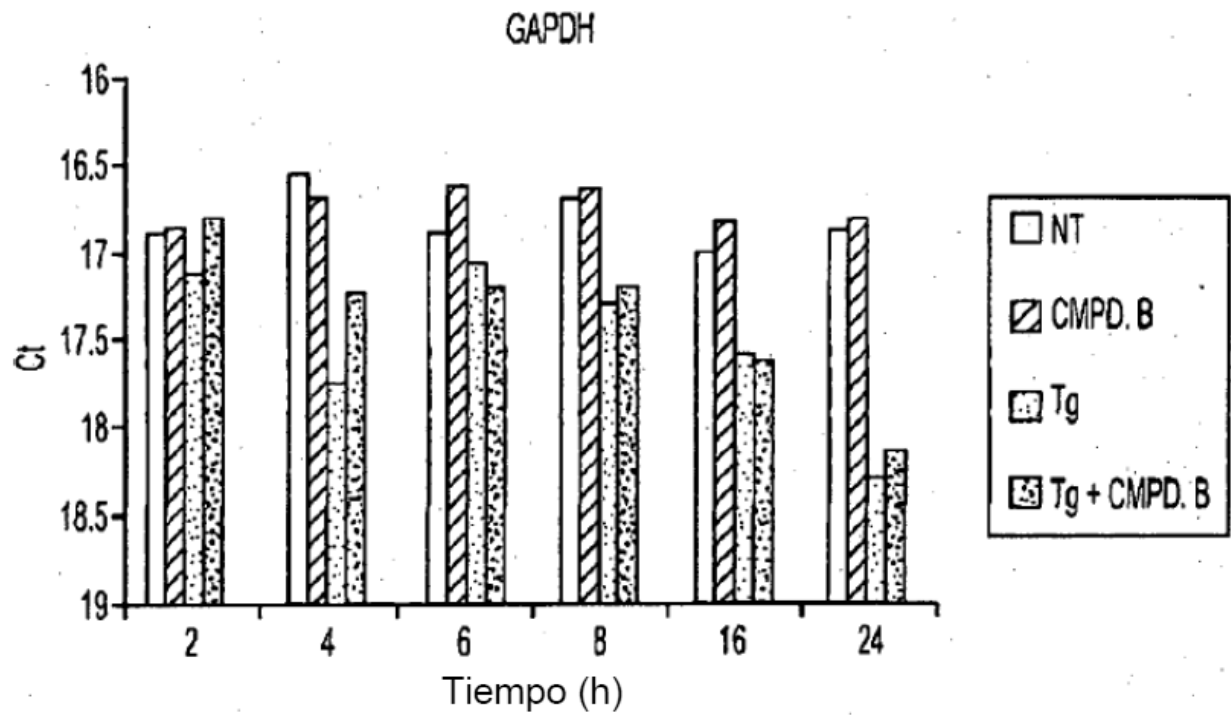
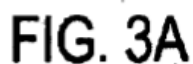
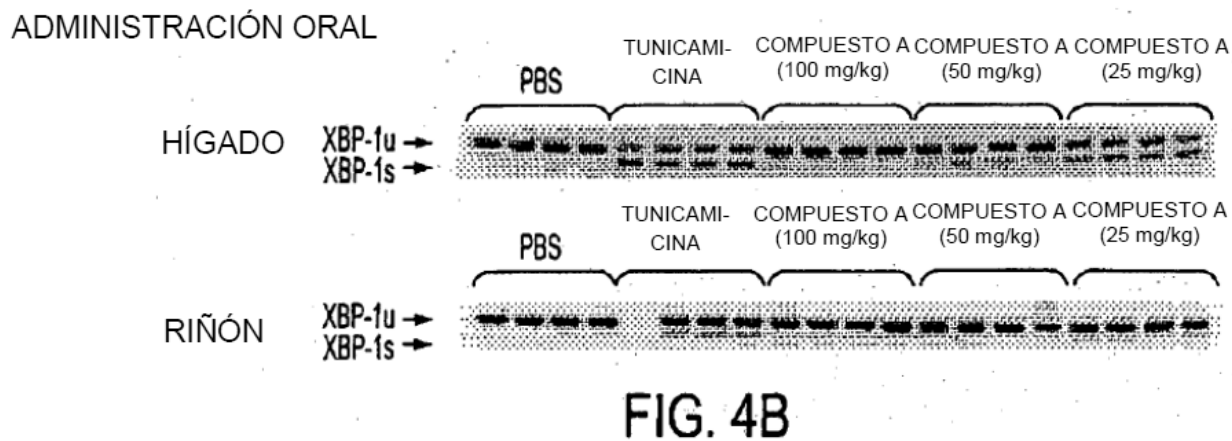
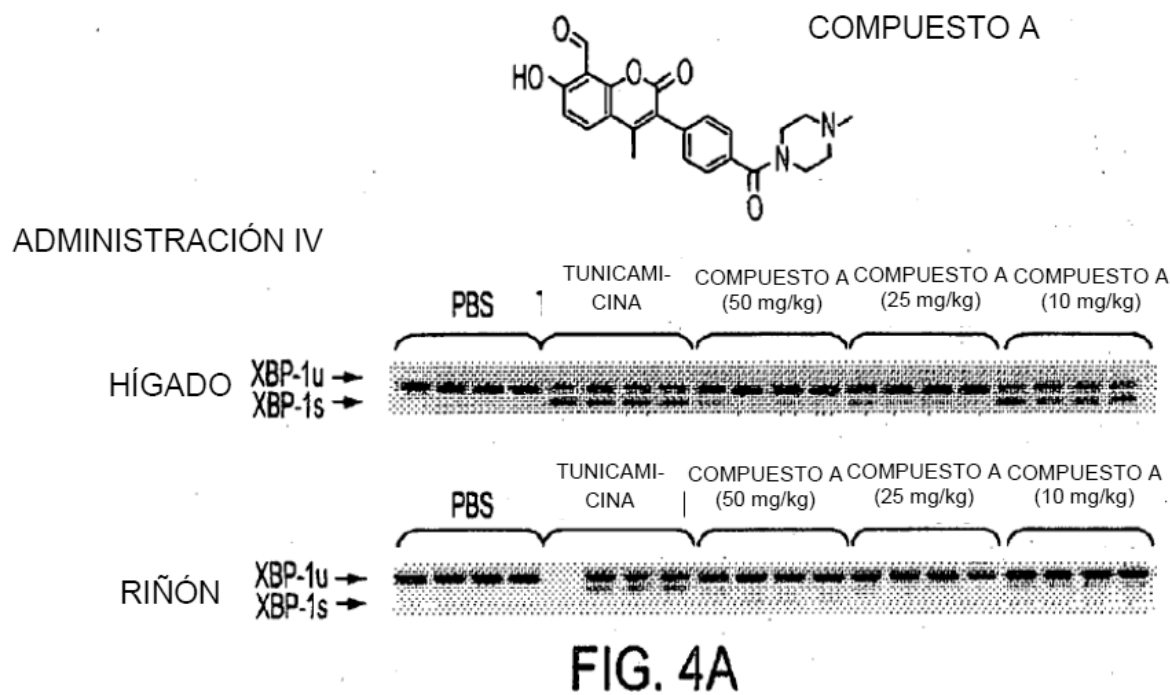


FIG. 2C





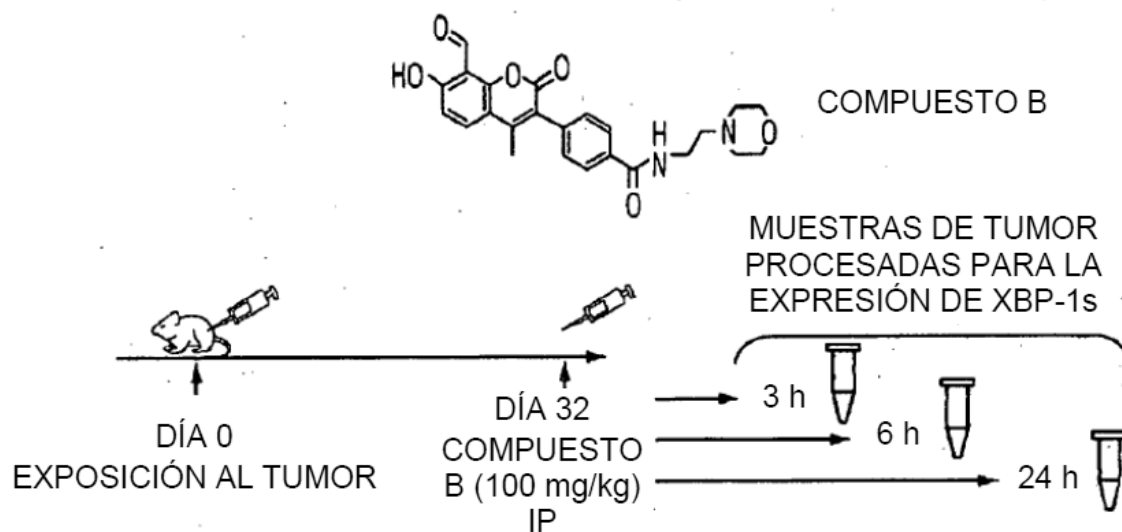


FIG. 5A

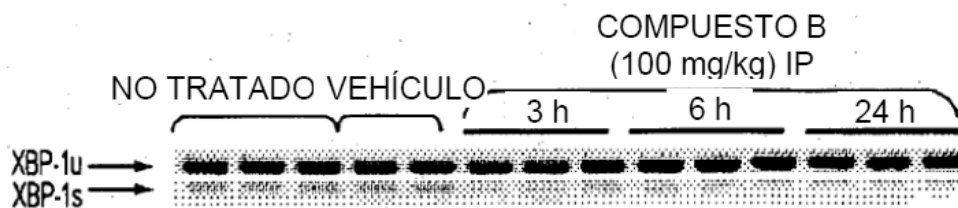


FIG. 5B

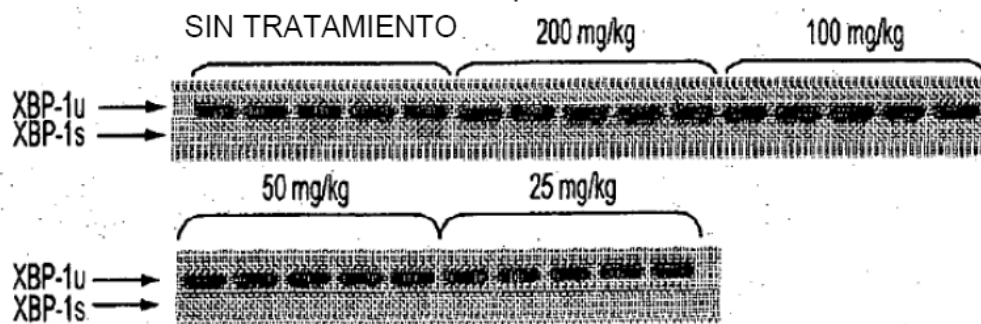
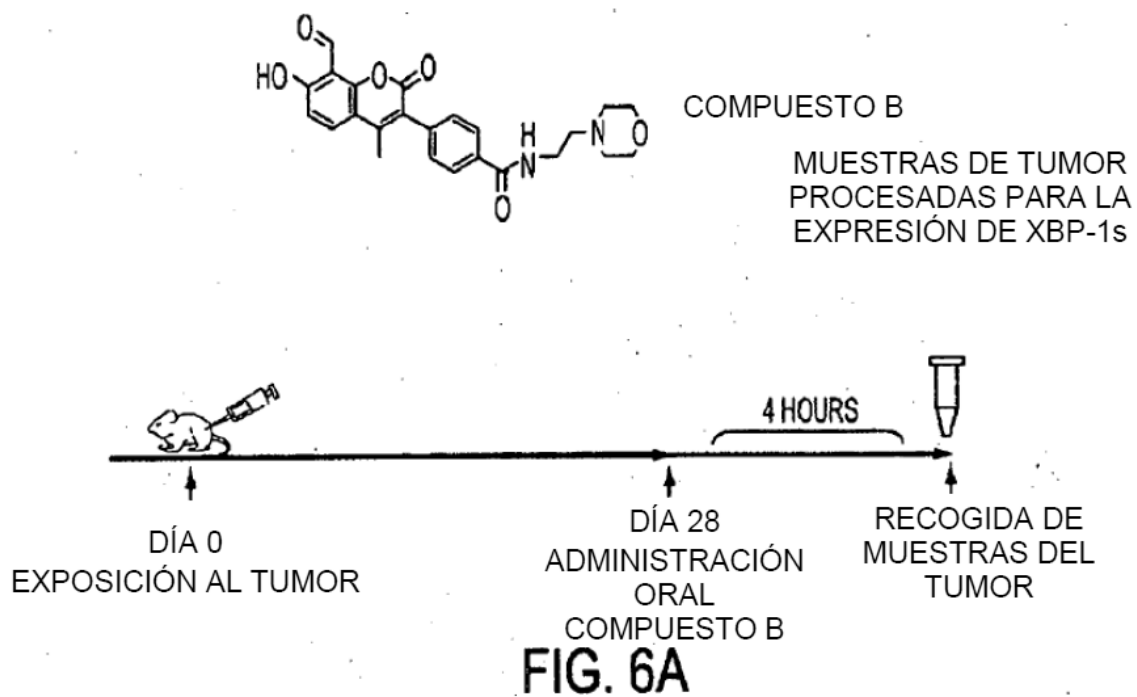


FIG. 6B