

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 938**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61K 31/424** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2016 PCT/EP2016/055451**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146583**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2016 E 16709802 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3268374**

54 Título: **Inhibidores de Kv1.3 y su aplicación médica**

30 Prioridad:

**13.03.2015 EP 15159080**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.05.2020**

73 Titular/es:

**4SC AG (100.0%)  
 Fraunhoferstrasse 22  
 82152 Planegg - Martinsried, DE**

72 Inventor/es:

**TASLER, STEFAN;  
 KRIMMELBEIN, ILGA;  
 KRAUS, JÜRGEN y  
 ZAJA, MIRKO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 762 938 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 Kv1.3 y su aplicación médica

La presente invención se refiere a inhibidores del canal de potasio Kv1.3 sensible al voltaje y su aplicación para el tratamiento de enfermedades en las cuales la actividad de Kv1.3 contribuye a su estado, en particular en el caso de aquellas mediadas por células T de memoria efectoras activadas.

### Antecedentes de la invención

Los canales de potasio sensibles al voltaje constituyen la principal conductancia iónica detectada tanto en las células excitables como en las no excitables y desempeñan un papel importante en los procesos celulares como la regulación del equilibrio iónico, el potencial de la membrana, la secreción y la excitabilidad celular (Lan y col., *Cancer Biol. Ther.* 2005, 4, 1342). Estos eventos pueden mediar o desencadenar determinadas cascadas de señalización, lo que resulta en procesos celulares de gran diversidad.

Algunas células del sistema inmunológico, por ejemplo, requieren una compleja interacción de diferentes canales iónicos para convertir un estímulo patógeno en una acción apropiada como la proliferación o secreción de citocinas. Especialmente en los linfocitos T y B, este tipo de activación desencadena una señal de calcio dentro de la célula, la cual debe mantenerse durante un período prolongado para que se produzca una actividad transcripcional y, por lo tanto, se complete el programa de activación. En el caso de las células T, la activación a través del receptor de células T (TCR) desencadena una cascada de señales que provoca la liberación de calcio del retículo endoplasmático al citosol. Esta liberación desencadena la apertura del CRAC (canal activado por liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ ), lo que hace posible un influjo considerable de calcio en la célula. Para mantener tal afluencia de calcio durante un período de tiempo prolongado, lo cual es necesario para una respuesta eficaz de las células T a nivel celular, el potasio tiene que liberarse del citosol. Para ello, las células T están provistas de dos canales de potasio, el  $\text{KCa3.1}$  (IK-1), que es sensible al calcio y, por tanto, se abre al aumentar las concentraciones de calcio citosólico, y el Kv1.3, que es sensible al voltaje y se abre debido a la despolarización del potencial de la membrana causada por el influjo de calcio. Ambos actúan juntos para la salida de potasio, lo que ahora permite un mayor influjo de calcio en la célula a través del CRAC. Esta interacción del CRAC, IK-1 y Kv1.3 es crucial para que la activación de los linfocitos resulte en una proliferación o producción de citocinas (Lewis, *Annu. Rev. Immunol.* 2001, 19, 497; Vig y col., *Nat. Immunol.* 2009, 10, 21; Feske y col., *Nat. Rev. Immunol.* 2012, 12, 532).

Diferentes subconjuntos de células T y B muestran diferentes números de expresión de IK-1 y Kv1.3, de los cuales las células B de memoria con conmutación de clase y las células T de memoria efectoras activadas repetidamente (células  $T_{EM}$ ; células T  $\text{CD4}^+$  y células T  $\text{CD8}^+$ ) están dominadas por Kv1.3. Estos subconjuntos de linfocitos son del fenotipo  $\text{Kv1.3}^{\text{high}}\text{IK-1}^{\text{low}}$ , en el que se hallaron números de expresión Kv1.3 de 1000 a 2900 canales por célula, mientras que los números de canales IK-1 en estas células están claramente por debajo de 100. En cambio, otros subconjuntos de células T y B activadas muestran números de expresión bastante similares para Kv1.3 e IK-1 de varios cientos por célula cada uno y, en algunos casos, incluso más en el caso de IK-1 (para obtener más información, véanse los artículos de revisión citados más adelante).

Por lo tanto, la inhibición de Kv1.3 es efectiva para disminuir la proliferación de linfocitos o producción de citocinas en linfocitos del fenotipo  $\text{Kv1.3}^{\text{high}}\text{IK-1}^{\text{low}}$ , mientras que se prevé que otros subconjuntos de linfocitos no responderán de manera significativa (para obtener más información, véanse los artículos de revisión citados en el siguiente párrafo, y Shah y col., *Cell. Immunol.* 2003, 22, 100).

Varios artículos de revisión abordan la arquitectura de los canales de Kv1.3, la distribución en tejidos humanos y tipos de células, y el potencial farmacológico de su inhibición para tratar enfermedades, incluyendo: Wulff y col., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1744; Lam y col., *Drug Dev. Res.* 2011, 72, 573; Wang y col., *Pharmacother.* 2013, 33, 515.

Se ha postulado que las células  $T_{EM}$  del fenotipo  $\text{Kv1.3}^{\text{high}}\text{IK-1}^{\text{low}}$  son el subconjunto fundamental de linfocitos mediadores de enfermedades en los trastornos autoinmunes motivados por células T (para obtener más información, véanse los artículos de revisión citados en el párrafo anterior). Esto se ha demostrado directamente en cepas aisladas de pacientes humanos con, por ejemplo, diabetes tipo 1 (DT1 *PNAS* 2006, 103, 17414), artritis reumatoide (AR *PNAS* 2006, 103, 17414), esclerosis múltiple (EM *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 1703; *PNAS* 2005, 102, 11094), psoriasis y artritis psoriásica (*J. Invest. Dermatol.* 2011, 131, 118; *J. Autoimmunity* 2014, 55, 63), y glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (*Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010, 299, F1258). En las PBMC aisladas de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), el número de células T  $\text{CD4}^+\text{CD28}^{\text{null}}$  fue significativamente mayor que en los controles sanos y se correlacionó directamente con los niveles de PCR-as en estos pacientes. Este subconjunto de células T relacionados con la enfermedad sobreexpresó significativamente Kv1.3 en estos pacientes (Huang y col., *J. Geriatric Cardiol.* 2010, 7, 40) y se identificó que dicho subconjunto consistía principalmente en células  $T_{EM}$  (Xu y col., *Clin. Immunol.* 2012, 142, 209). En los pacientes con asma de esputo inducido, se identificaron mayores niveles de células  $T_{EM}$ , siendo estas del fenotipo  $\text{Kv1.3}^{\text{high}}$  (Koshy y col., *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 12623).

También se ha informado de que las células TEM contribuyen de manera importante al desarrollo o progresión de enfermedades crónicas como la vasculitis asociada a los autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) (VAA; Abdulahad y col., *Arthritis Res. Ther.* 2011, 13, 236; Wilde y col., *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12, 204), lupus eritematoso sistémico (LES; Dolff y col., *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 2034), enfermedad de injerto contra huésped (Yamashita y col., *Blood* 2004, 103, 3986; Zhang y col., *J. Immunol.* 2005, 174, 3051; Beeton y col., *Neuroscientist* 2005, 11, 550), enfermedades inflamatorias del intestino (EII; Kanai y col., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006, 290, G1051), incluida la enfermedad de Crohn (de Tena y col., *J. Clin. Immunol.* 2004, 24, 185; Beeton y col., *Neuroscientist* 2005, 11, 550), tiroiditis autoinmune y enfermedad de Hashimoto (Seddon y col., *J. Exp. Med.* 1999, 189, 279; Beeton y col., *Neuroscientist* 2005, 11, 550), uveítis, incluida pars planitis (Pedroza-Seres y col., *Br. J. Ophthalmol.* 2007, 91, 1393; Oh y col., *J. Immunol.* 2011, 187, 3338; Beeton y col., *Neurocientífico* 2005, 11, 550), alopecia areata (Gilhar y col., *J. Invest. Dermatol.* 2013, 133, 2088), vitíligo, pénfigo foliáceo, miositis con cuerpos de inclusión, dermatomiositis y esclerodermia (Beeton y col., *Neuroscientist* 2005, 11, 550). Además, también se ha descrito el importante papel de las células B de memoria con clase cambiada para la patogénesis de la enfermedad en la DT1, la AR y la EM (Wulff y col., *J. Immunol.* 2004, 173, 776), la enfermedad de Grave y Hashimoto, y el síndrome de Sjögren (Beeton y col., *Neuroscientist* 2005, 11, 550). Además, se ha informado de que los inhibidores de Kv1.3 inhiben la diferenciación y proliferación de células CD8<sup>+</sup> T<sub>EM</sub>/T<sub>EMRA</sub> y su liberación de Granzyme B, y están relacionados con una reducción de su neurotoxicidad y, por lo tanto, con un posible tratamiento de trastornos neuroinflamatorios como la EM (Wang y col., *PLoS One* 2012, 7, e43950; Hu y col., *PLoS One* 2013, 8, e54267).

Además, el Kv1.3 se ha identificado en otros tipos de células del sistema inmunológico como los macrófagos (DeCoursey y col., *J. Membrane Biol.* 1996, 152, 141; Villalonga y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 352, 913), microglías (Eder, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1998, 275, C327; Menteyne y col., *PLoS One* 2009, 4, e6770; Pannasch y col., *Mol. Cell. Neurosci.* 2006, 33, 401), células dendríticas (Zsiros y col., *J. Immunol.* 2009, 183, 4483), células asesinas naturales no adherentes (Koshy y col., *PLoS One* 2013, 8, e76740), en células del SNC como las progenitoras neurales humanas (Wang y col., *J. Neurosci.* 2010, 30, 5020; Peng y col., *J. Neurosci.* 2010, 30, 10609), neuronas simpáticas posganglionares (Doczi y col., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008, 295, 733), determinadas neuronas centrales y periféricas, neuronas en el núcleo del tracto solitario (Ramírez-Navarro y col., *J. Neurophysiol.* 2011, 105, 2772) y oligodendrocitos (Tegla y col., *Exp. Mol. Pathol.* 2011, 91, 335.). Con respecto a las microglías, su efecto neurotóxico al activarse con la glucoproteína gp120 del VIH-1 o con la proteína Tat del VIH-1 se detuvo con el tratamiento con inhibidores Kv1.3, lo que evidencia su potencial para el tratamiento de los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH-1 y col. trastornos neurológicos mediados por la inflamación (HAND, por sus siglas en inglés)Liu y col., *Cell Death Dis.* 2012, 3, e254; y *PLoS One* 2013, 8, e64904). Además, el cebado microglial por β-amiloide que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) tras la estimulación secundaria se inhibió mediante el tratamiento con inhibidores de Kv1.3, lo que convierte los canales de Kv1.3 en dianas potenciales para reducir el estrés oxidativo inducido por las microglías en la enfermedad de Alzheimer (Schilling y col., *J. Cell. Physiol.* 2011, 226, 3295). Además, se demostró que la inhibición de Kv1.3 disminuye la migración de las microglías (Nutile-McMenemy y col., *J. Neurochem.* 2007, 103, 2035). Con respecto a los macrófagos, se demostró que los inhibidores de Kv1.3, por ejemplo, modulan las moléculas asociadas al colesterol y al metabolismo, con lo cual se inhibe la diferenciación de los macrófagos en células espumosas, lo que representa una estrategia para el tratamiento de la aterosclerosis (también conocida como enfermedad vascular arteriosclerótica o EVA) (Yang y col., *J. Lipid Res.* 2013, 54, 34).

También se ha identificado Kv1.3 en células ganglionares retinianas (Koeberle y col., *Cell Death Diff.* 2010, 17, 134), plaquetas y megacariocitos (McCloskey y col., *J. Physiol.* 2010, 588, 1399; Emerson, *J. Physiol.* 2010, 588, 1809), y células epiteliales mamarias humanas tumorígenas (Jang y col., *BMB reports* 2009, 42, 535), células de cáncer de ovario humano como SKOV3 (Weng y col., *Prog. Mod. Biomed.* 2011, 11, 2053), células de adenocarcinoma de pulmón humano A549 (Jang y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 651, 26), tejido adiposo marrón y hepatocitos (Upadhyay y col., *PNAS* 2013, 110, E2239) y las líneas celulares del músculo esquelético (Hamilton y col., *J. Physiol. Sci.* 2014, 64, 13). Además, se ha informado de que el Kv1.3 representa un potencial sensor de metabolismo dentro del bulbo olfativo (Fadool y col., *PLoS One* 2011, 6, e24921 Tucker y col., *J. Physiol.* 2013, 10, 2541 y *J. Neuroendocrinol.* 2012, 24, 1087). Además, se identificó Kv1.3 en la membrana interna de las mitocondrias, donde intervienen en la vía intrínseca de la apoptosis, y su inhibición se evaluó para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC-B) (Leanza y col., *Leukemia* 2013, 27, 1782), osteosarcoma, neuroblastoma y melanoma (Leanza y col., *EMBO Mol. Med.* 2012, 4, 577; Wu y col., *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 19245; Leanza y col., *Curr. Pharmaceut. Design* 2014, 20, 189), y sugirió para el agotamiento de los macrófagos asociados al tumor (Leanza y col., *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 5394). También se demostró que los inhibidores de Kv1.3 inhiben poderosamente la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular, lo que podría representar un nuevo principio para el tratamiento de la restenosis/hiperplasia neointimal (Jackson, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1073; Cheong y col., *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 282; Olschewski, *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 255; Ciudad y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 1299; Ishii y col., *Free Rad. Biol. Med.* 2013, 65, 102; Ciudad y col., *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*; DOI 10.1007/s00424-014-1607-y).

La expresión de Kv1.3 también ha demostrado ser un potencial marcador de enfermedad en biopsias de mucosa inflamada de pacientes con colitis ulcerosa y estar correlacionada con determinados niveles de expresión de citoquinas (Hansen y col., *J. Crohn's Col.* 2014, 8, 1378).

5 Se ha demostrado que un inhibidor de Kv1.3 disminuye los niveles de activación de las células Th2 y de las células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> en las PBMC de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, lo que reduce potencialmente sus consecuencias clínicas no deseadas (Folyovich y col., *CNS Neurol. Disorders Drug Targets* 2014, 13, 801).

10 Para los linfocitos T CD4<sup>+</sup> de PBMC aisladas de pacientes con hipertensión esencial, una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado, se registraron mayores niveles de expresión de Kv1.3 en comparación con el grupo de control no enfermo (Li, *Exp. Clin. Cardiol.* 2014, 20, 5870).

15 Se ha notificado la eficacia de los inhibidores de Kv1.3 en modelos animales pertinentes para enfermedades autoinmunes como la psoriasis, MS, alopecia areata, artritis reumatoide, diabetes de tipo I y dermatitis de contacto alérgica e irritativa (Azam y col., *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, 1419; Ueyama y col., *Clin. Experiment. Dermatol.* 2013, 38, 897 Kundu-Raychaudhuri y col., *J. Autoimmunity* 2014, 55, 63), glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (como causante de glomerulonefritis rápidamente progresiva), y también para el asma, enfermedad renal crónica, fibrosis renal en la insuficiencia renal crónica y enfermedad renal en estado terminal (Kazama, *J. Physiol. Sci.* 2015, 65, 25 Kazama y col., *Int. J. Nephrol.* 2012, artículo 581581), y para el melanoma, obesidad, resistencia a la insulina, neuroprotección y neurorestauración (Peng y col., *Neuro-Oncology* 2014, 16, 528). Se ha informado de que un inhibidor de Kv1.3 reduce el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto usando las células de adenocarcinoma de pulmón humano A549 (Jang y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 651, 26), y disminuye la formación de hiperplasia intimal, lo que indica un potencial terapéutico contra la reestenosis (Cidad y col., *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014, 28, 501). La inhibición de Kv1.3 previno la formación de placa y disminuyó la exocitosis de gránulos citoplasmáticos de células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> en un modelo de rata para la arteriosclerosis, lo que pone de manifiesto un potencial para la inhibición del desarrollo de la aterosclerosis y la prevención del síndrome coronario agudo (Wu y col., *Heart Vessels* 2015, 30, 108).

25 Se ha demostrado que una combinación de un inhibidor IK-1 y un inhibidor Kv1.3 es eficaz en la prevención del rechazo del trasplante en un modelo animal (Grgic y col., *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2601). Se registró un efecto similar para el inhibidor de Kv1.3 Correolide C dentro de un modelo de alotrasplante compuesto vascularizado (VCA) (Hautz y col., *Transplant. Int.* 2013, 26, 552). La inhibición de Kv1.3 también ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria mediada por células T (Valverde y col., *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19, 155).

30 Se han notificado determinados inhibidores Kv1.3 de moléculas pequeñas. Para consultar un resumen, véase Wulff y col., *Chem. Rev.* 2008, 108, 1744; Wulff y col., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009, 8, 982. Además, algunos compuestos se publicaron como inhibidores de Kv1.3, pertenecientes a estructuras como las sulfonamidas (WO2011/073269, WO2011/073273, WO2011/073277, WO2010/130638, WO2010/023448), compuestos espiro (WO2010/066840), pirazoles e imidazoles (WO2007/020286), dioxidobenzotiazoles (Haffner y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 6983 y 6989 WO2005/11304), y fenantridinas (Pegoraro y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2299 y 2011, 21, 5647).

40 De este conjunto de compuestos, en especial determinadas kelinas (Baell y col., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2326; Harvey y col., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1433; Cianci y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2055; WO03/078416; WO2006/096911; WO2008/040057; WO2008/040058; WO2009/043117; WO2009/149508) y el derivado de psoraleno PAP-1 (Vennekamp y col., *Mol. Pharmacol.* 2004, 65, 1364; Schmitz y col., *Mol. Pharmacol.* 2005, 68, 1254; Bodendiek y col., *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1838; WO2006/041800; US 7.772.408) se han evaluado con respecto a su potencial como inhibidores de Kv1.3.

45 Además, se han descrito algunos inhibidores de Kv1.3 en el campo de las patologías cardiovasculares, particularmente en el campo de las enfermedades derivadas de la hiperplasia de la túnica íntima (WO2010/040803) y para su aplicación en enfermedades neurodegenerativas, en particular para la neuroprotección y la estimulación del crecimiento neuronal (WO2007/139771) y reducción de la neurotoxicidad mediada por microglías (WO2012/170917). También se ha informado de que los inhibidores de Kv1.3 afectan el control del peso, el control de la grasa corporal y la ingesta de alimentos y, por lo tanto, el tratamiento de la obesidad, la diabetes y la insensibilidad a la insulina (WO2002/100248). Además, se describió un tratamiento combinado de un inhibidor de Kv1.3 con un péptido de factor de preimplantación para el tratamiento del daño intracelular resultante, por ejemplo, de la enfermedad de Lyme, enfermedad cardiovascular, úlcera péptica duodenal, aterosclerosis o tuberculosis (WO2012/119072). WO2013/052507 describe la selección del canal Kv1.3 como un tratamiento para la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad.

55 En las publicaciones, se han descrito síntesis de determinados derivados de 5-fenil-furo[3,2-g]cumarina (es decir, 4-fenil-psoraleno), que generalmente implican una ciclización de Pechmann y una reacción de McLeod. Véase, por ejemplo, Ansary, *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 1998, 36, 85; Garazd y col., *Chem. Nat. Comp.* 2000, 36, 478; Garazd

y col., Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539; Traven y col., Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Pardanani y col., J. Ind. Química. Soc. 1969, 46, 1014. Una vía específica para invertir el orden de anelación del anillo de lactona y del furano se describe en Kawase y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1907-1908; Zhang y col., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258. Una vía sintética hacia determinados derivados de furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona, thieno[3,2-g]cumarina, 6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona (es decir, oxazolocumarina) y 8-azapsoraleno se describe en Guiotto y col., Il Farmaco 1995, 50, 479; Chilin y col., Gazz. Chim. Ital. 1988, 118, 513, y Rodighiero y col., J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 847. Sin embargo, todos estos compuestos estaban provistos únicamente de sustitutos de metilo.

Se han descrito algunos psoralenos específicos, y la xantotoxina en particular, por sus potenciales actividades fotobiológicas y por su uso en fotoquimioterapia (PUVA = psoraleno + radiación UVA) (Pathak y col., J. Invest. Dermatol. 1959, 32, 255; Juettermann y col., Farmaco, Edizione Scientifica 1985, 40, 3; Toth y col., J. Photochem. Photobiol. B Biol. 1988, 2, 209; Nofal y col., Pakistan J. Scientific Ind. Res. 1990, 33, 148; Tuveson y col., Photochem. Photobiol. 1992, 56, 341; Becker y col., J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1007; Körner, Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 5, 187). También se han realizado estudios de este tipo sobre determinados derivados de 5-fenil-furo[3,2-g]cumarina (es decir, 4-fenil-psoraleno): Farag, Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 18; Lown y col., Bioorg. Chem. 1978, 7, 85; Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85. También se ha investigado un efecto fotobiológico de este tipo en relación con derivados lineales específicos de furo[3,2-g]-quinolona, tieno[3,2-g]-cumarina, el 8-azapsoraleno y tieno-[3,2-g]-8-aza-coumarina: Guiotto y col., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 917; Guiotto y col., Il Farmaco 1995, 50, 479 Aubin y col., J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 50 y 995 Vedaldi y col., Il Farmaco 1991, 46, 1407.

Además, se ha informado de que determinadas 5-fenil-furo[3,2-g]cumarinas presentan potencial para tratar o prevenir enfermedades causadas o mediadas por *helicobacter pylori* (CN102091067, Zhang y col., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258), en el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones (CN101307056), para el control de los coccidios (JP63057590), y como inhibidores de la NFkB y sus funciones en la fibrosis quística (Piccagli y col., Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 8341).

Con respecto a las furoquinolonas, se han notificado determinadas actividades biológicas para la 4-metilbenzofuro[3,2-g]quinolin-2(1H)-ona: como inhibidor de la actividad de los receptores de esteroides potenciados por FKBP52 (WO2011/034834), como inhibidor de la proteína ABCG2 para mejorar el tratamiento de las células tumorales con un agente quimioterapéutico (WO2009/061770) y para estimular o inhibir la unión y los movimientos de los lípidos mediados por la SR-BI y redirigir la absorción y el metabolismo de los lípidos y el colesterol por las células (WO2004/032716).

Con respecto al tratamiento de las enfermedades inflamatorias provocadas por células TEM activadas repetidamente, especialmente las enfermedades autoinmunes, los inmunosupresores generales se utilizan en los regímenes de tratamiento que se aplican actualmente (por ejemplo, el micofenolato mofetil, la ciclofosfamida, la ciclosporina A, la azatioprina, etc.), lo que da lugar a una supresión general de los linfocitos y aumenta así el riesgo de infecciones oportunistas. Además, el tratamiento a largo plazo a menudo produce efectos secundarios que reducen el cumplimiento general (por ejemplo, atrofia de la piel y aumento del riesgo de osteoporosis con el tratamiento con glucocorticoides, aumento del riesgo de cáncer de piel y rabdomiolisis en el tratamiento tópico con tacrolimus, náuseas y vómitos con ciclofosfamida y ciclosporina A). Las recientes autorizaciones de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades incluyen varios productos biológicos (por ejemplo, Alefacept, Natalizumab, Adalimumab, Ustekinumab y Belimumab), que presentan un potencial para un perfil general de efectos secundarios conocido para tales medicamentos como sensibilización, shock anafiláctico, resistencia y, una vez más, a menudo mostraron un mayor riesgo de infecciones oportunistas.

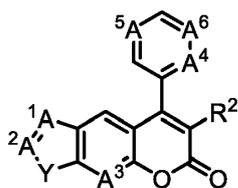
Por lo tanto, se necesitan nuevos medicamentos de moléculas pequeñas que, en comparación con los tratamientos mencionados anteriormente, sean particularmente más selectivos con respecto a subconjuntos celulares específicos del sistema inmunológico y eviten en particular los efectos adversos mencionados anteriormente, en particular en el tratamiento de las enfermedades ya citadas.

### Descripción detallada de la invención

Ahora se ha descubierto que un medicamento de moléculas tan pequeñas puede ser representado por inhibidores de Kv1.3, que, en comparación con la terapéutica ya mencionada, son particularmente más selectivos hacia las células de fenotipo Kv1.3<sup>high</sup>, en particular las células B de memoria de clase cambiada o las células T de memoria efectoras que son del fenotipo Kv1.3<sup>high</sup>, y en particular evitan los efectos adversos antes mencionados, en particular en el tratamiento de las enfermedades ya citadas.

Las realizaciones de la presente invención se detallan en los elementos siguientes:

1. Un compuesto de la fórmula general (II) o una sal o un solvente de la misma,



## II

donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

5 A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o bien

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en O y NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y S;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo; y

20 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

25 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo [3,2-g]cromeno-7-ona, 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-(terc-butil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-(terc-butil)-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

2. Un compuesto según el punto 1 o una sal o un disolvente del mismo, donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

30 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

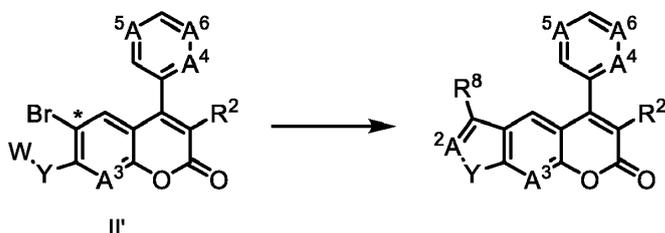
3. Un compuesto según los puntos 1 o 2 o una sal o un solvato de esta, donde

35 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo, morfolinometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano.

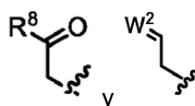
4. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 3 o una sal o solvato de esta, donde Y es S, o Y es O, y si Y es O, al menos uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> or A<sup>3</sup> es N.

40 5. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 3 o una sal o solvato de esta, donde A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup> e Y es O.

6. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 5 o una sal o un solvato de esta, donde se cumpla al menos una de las siguientes condiciones: 1) R<sup>2</sup> es halógeno, 2) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano, 3) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.
7. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 6 o una sal o solvato de esta, donde uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> es N y los demás se seleccionan del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>.
8. Un compuesto según de los puntos 1 a 7 o una sal o un solvato de esta, donde R<sup>8</sup> es metilo; R<sup>9</sup> es metilo; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metoxi; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.
9. Un compuesto según el artículo 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en los compuestos listados como ejemplos de la invención presente en la Tabla 1 o una sal o solvato de esta.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 9 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas.
12. Uso de un compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 9 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas.
13. El compuesto según el punto 10 o el uso según el punto 11, donde dicha enfermedad o afección médica es una enfermedad o afección médica donde la inhibición del canal de potasio sensible al voltaje Kv1.3 es beneficiosa.
14. El compuesto o uso según el punto 13, donde dicha enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante (Morbus Bechterew), enfermedad periodontal, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis corporal de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica e irritante, Lichen planus, síndrome de Sjögren, reacción injerto contra huésped, reacción huésped contra injerto, rechazo de trasplante, enfermedad renal en etapa terminal, rechazo de alotrasplante vascularizado compuesto, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis antineutrófila asociada a autoanticuerpos citoplásmicos, osteoartritis, enfermedades asociadas a hiperplasia de la íntima, cáncer de mama, leucemia, leucemia linfocítica crónica, adenocarcinoma pulmonar humano, linfoma cutáneo de células T, osteosarcoma, neuroblastoma, cáncer de ovario y melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, trastornos neurocognitivos asociados al VIH-1 (HAND), estrés oxidativo inducido por microglia en la enfermedad de Alzheimer, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo e hipertensión.
15. Un procedimiento para producir un compuesto según el punto 1, donde A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup> y A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH y N; y donde dicho procedimiento se caracteriza por la siguiente conversión:



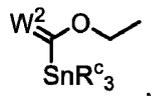
donde A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup> e Y son como se han definido anteriormente;



W se selecciona del grupo que consiste en  $\text{R}^8\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  y  $\text{W}^2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ , donde R<sup>8</sup> es como se define anteriormente, y

W<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> y CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y dicho procedimiento comprende además la etapa de la alquilación intramolecular mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco de la fórmula anterior II';

o W es hidrógeno y dicho procedimiento comprende además la acilación mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco de la fórmula anterior II' usando



donde W<sup>2</sup> es como se define anteriormente y R<sup>c</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo; seguido por ciclización usando hidroxilamina.

5 En los elementos siguientes se detallan otras realizaciones de la presente invención:

B1. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

10 A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

El R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

15 Y se selecciona del grupo que consiste en O y S;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

20 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

B2. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

25 A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

30 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y S;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

35 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

B3. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

5 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

10 donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde se selecciona R<sup>6</sup> del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metilo, acetilo y formilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

15 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3-(terc-butil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y 3-(terc-butil)-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona.

B4. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

20 A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

25 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

30 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona y 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona.

B5. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

35 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo, morfolinometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

40 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona.

- B6. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:
- 5-(2-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-clorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5 3,9-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-fluorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona.,  
 5-(2-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 10 3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-etoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-clorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-2-morfolino-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo,  
 15 3,9-dimetil-2-(morfolinometil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 2-((dimetilamino)metil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-etil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-metil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-metil-5-(m-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 20 5-(2-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 9-metoxi-3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 25 3-ciclopropil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-ciclopropil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo  
 2-((dimetilamino)metil)-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 30 3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y  
 5-(4-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 35 o una sal o solvato de esta.
- B7. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde  
 $A^1$  es C-R<sup>8</sup>;  $A^2$  es C-R<sup>3</sup>;  $A^3$  es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, un grupo heteroatómico adicional seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, con la condición de que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

1) R<sup>2</sup> es halógeno, o

15 2) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano,

3) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.

B8. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

25 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

con la condición de que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

1) R<sup>2</sup> es bromo,

2) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo y ciano,

3) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.

30 B9. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo

35 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo, morfolinometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

con la condición de que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

40 1) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo y ciano

2) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.

B10. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde A<sup>1</sup> es C-CH<sub>3</sub>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-CH<sub>3</sub>; Y es O;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;

5 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo y ciano;

con la condición de que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:

1) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo y ciano

2) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.

10 B11. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

3,9-dimetil-2-morfolino-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo,

3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo,

15 3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y

5-(4-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

o una sal o solvato de esta.

20 B12. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

o A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N y los otros se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, un grupo heteroatómico adicional seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;

30 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi.

B13. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

35 A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

o A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N y los otros se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

El R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

5 B14. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; Y es O;

o A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N y los otros se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo, morfolinometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

El R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

B15. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

15 A<sup>1</sup> es C-CH<sub>3</sub>; A<sup>2</sup> es C-H; A<sup>3</sup> es C-CH<sub>3</sub>; Y es O;

uno de A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> es N y los otros se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

B16. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

20 3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y

5-(4-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

o una sal o solvato de esta.

25 B17. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

30 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

35 donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde se selecciona R<sup>6</sup> del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metilo, acetilo y formilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y S, donde si Y es O, al menos A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;

40 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi; con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

B18. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

5 A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y S, donde si Y es O, al menos A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;

15 con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

B19. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;

20 A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y S, donde si Y es O, al menos A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;

con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

25 B20. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,

3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,

6,9-dimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona,

30 2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

3,6,9-trimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona,

4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona, y

35 3,9-dimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,

o una sal o solvato de esta.

B21. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es S;

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

5 A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

10 donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo que consiste en O y NR<sup>6</sup>, donde se  
15 selecciona R<sup>6</sup> del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo; R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi.

B22. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es S;

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

20 A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

25 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

El R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

B23. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

30 Y es S;

A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;

35 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.

B24. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

6,9-dimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona, y

3,6,9-trimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona,

40 o una sal o solvato de esta.

- B25. Un compuesto de la fórmula general (II) o una sal o solvato de esta, donde Y es O;
- A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;
- A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;
- 5 donde al menos uno de los puntos A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;
- 10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;
- donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se
- 15 selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;
- R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi:
- con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.
- B26. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde
- 20 Y es O;
- A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;
- A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;
- donde al menos uno de los puntos A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;
- 25 A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;
- 30 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi; con la condición de que se excluya el 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.
- B27. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde
- Y es O;
- 35 A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;
- A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;
- donde al menos uno de los puntos A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;
- 40 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo; con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.

B28. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,

5 3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,

2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

10 2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona, y

3,9-dimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,

o una sal o solvato de esta.

B29. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sup>3</sup> es N;

15 A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

20 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;

25 donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde se selecciona R<sup>6</sup> del grupo constituido por hidrógeno, metilo, metilo, acetilo y formilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo.

B30. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sub>3</sub> es N;

30 A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

35 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo.

B31. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sub>3</sub> es N;

- A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;
- A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
- 5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.
- B32. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:  
3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona, y  
3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona.
- B33. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde  
10 Y es O; A<sup>1</sup> es N; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;
- 15 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en por hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano;
- donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos  
20 forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye, opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo de heteroátomos seleccionado del grupo constituido por O y NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi;  
con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.
- 25 B34. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde  
Y es O; A<sup>1</sup> es N; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;
- 30 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi;  
con la condición de que se excluya 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.
- 35 B35. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde  
Y es O; A<sup>1</sup> es N; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>
- A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;
- A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.

B36. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sup>1</sup> es N; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-CH<sub>3</sub>; A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> son C-H;

5 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.

B37. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

10 4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona, y

2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,

o una sal o solvato de esta.

B38. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

15 Y es O;

A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> es N;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi.

25 B39. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es N;

A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

30 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo;

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

B40. Un compuesto de la fórmula general (II) o de una sal o de un solvato de esta, donde

Y es O; A<sup>1</sup> es C-CH<sub>3</sub>; A<sup>2</sup> es N;

35 A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-CH<sub>3</sub>;

A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-H;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

B41. Se selecciona un compuesto del grupo que consiste en:

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona, y 3,9-dimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona, o una sal o solvente de esta.

En realizaciones específicas de la presente invención. A<sup>6</sup> es C-R<sup>1</sup>, más concretamente, C-H.

En otras realizaciones específicas de la presente invención A<sup>6</sup> es N.

5 Constituyen realizaciones más concretas de la presente invención los respectivos compuestos específicos de las siguientes tablas 1 o 2 que se incluyen por cada realización respectiva de las especificadas anteriormente, todavía más concretamente aquellas que tengan un IC<sub>50</sub> marcado con «++» o «+++», pero aun más concretamente aquellas que tengan un IC<sub>50</sub> marcado con «+++».

10 Para que las definiciones sean lo más breves posible, debe entenderse que el término «alquilo» engloba en determinadas realizaciones alquilo, alquenilo y alquinilo. Es evidente para el experto en la técnica que no se pretende incluir «C<sub>1</sub>-alquenilo» ni «C<sub>1</sub>-alquinilo».

15 En el contexto de la presente invención, un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo si no se especifica algo distinto, denota particularmente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo lineal o ramificado, más concretamente seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, and -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, aun más concretamente seleccionado del grupo formado por -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden sustituirse independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, particularmente por un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, donde en concreto dicho (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi es no sustituido.

20 En el contexto de la presente invención, un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, si no se especifica algo distinto, denota particularmente un (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo lineal o ramificado, más concretamente seleccionado del grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden sustituirse independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, particularmente por un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, donde en concreto dicho (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi es no sustituido.

25 En el contexto de la presente invención, un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo denota un sistema de anillo no aromático que contiene de tres a cinco átomos de carbono, particularmente ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclopenteno. Los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente pueden sustituirse independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, particularmente por un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, donde en concreto dicho (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo es no sustituido.

30 En el contexto de la presente invención, un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo denota un sistema de anillo no aromático que contiene de tres a cinco átomos de carbono, donde uno o varios, particularmente uno, de los átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo de heteroátomos seleccionado del grupo que comprende O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, y NR", concretamente seleccionado del grupo que comprende O, SO<sub>2</sub> y NR", donde R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, formilo y acetilo. En particular, el grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en -oxetan-2-ilo, -oxetan-3-ilo, -tetrahydrofurano-2-ilo, -tetrahydrofurano-3-ilo, -aziridin-2-ilo, -azetidín-2-ilo, -azetidín-3-ilo, -pirrolidin-2-ilo, -pirrolidin-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahydrotiófen-3-ilo, 1,1-diodioxitetan-3-ilo, más particularmente seleccionado del grupo que consiste en -tetrahydrofuran-2-ilo, -tetrahydrofuran-3-ilo, -aziridin-2-ilo, -pirrolidin-2-ilo, y -pirrolidin-3-ilo, donde independientemente -aziridin-2-ilo, -azetidín-2-ilo, -azetidín-3-ilo, -pirrolidin-2-ilo, -pirrolidin-3-ilo, está en su átomo de nitrógeno respectivo sustituido con un residuo R" como se detalla anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo ya citados pueden sustituirse independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, particularmente por un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, donde en concreto dicho (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo es no sustituido.

Un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi denota un grupo O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, donde la parte alquilo respectiva es como se define anteriormente; en realizaciones específicas de la presente invención, el grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi se selecciona del grupo que comprende metoxi, etoxi e isopropoxi.

45 Un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo denota un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo según se define anteriormente, sustituido por uno o varios átomos halógenos, que se sustituyen concretamente por entre uno y cinco átomos halógenos. Más concretamente, el grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo se selecciona del grupo que consiste en -C(R<sup>10</sup>)<sub>3</sub>, -CR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -CR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>2</sub>(R<sup>10</sup>)<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(R<sup>10</sup>)<sub>3</sub>, -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-CH(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CR<sup>10</sup>(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>3</sub>(R<sup>10</sup>)<sub>7</sub>, o -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(R<sup>10</sup>)<sub>3</sub>, donde R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10</sup> representan independientemente F, Cl, Br o I, en particular, F; más concretamente, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo es CF<sub>3</sub>.

50 En realizaciones específicas de la presente invención, un grupo halo o halógeno denota fluoro, cloro, bromo, o yodo; particularmente bromo, cloro o fluoro.

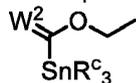
Los componentes que se sustituyen opcionalmente como se indica aquí pueden sustituirse, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición químicamente posible.

55 Según los conocimientos del experto, los compuestos de la invención así como sus sales pueden contener (p. ej. cuándo se aíslan en forma cristalina) cantidades variables de solventes. Por consiguiente, el alcance de la invención

incluye todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de los compuestos de la presente invención, así como todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la presente invención. Algunos solvatos o hidratos son solvatos o hidratos estequiométricos o subestequiométricos que incluyen 0,5, 1 o 2 moléculas de solvato o agua por molécula de compuesto de la presente invención.



5 En el procedimiento para producir un compuesto según la presente invención, donde W es



se utiliza para la acilación mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II', R<sup>8</sup> se forma a partir del grupo W<sup>2</sup> antes mencionado al tener lugar el acoplamiento mediado por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II', donde se añade un átomo de hidrógeno al átomo de carbono de W<sup>2</sup> que forma parte de la doble unión, donde el R<sup>8</sup> resultante puede seleccionarse, en este caso, del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo e isobutilo.

10

Para describir más detalladamente un determinado aspecto del procedimiento para producir un compuesto según la presente invención, la alquilación mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' significa en particular que se forma un vínculo carbono-carbono entre el átomo de carbono en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' (con lo que se sustituye el átomo de bromo) y el átomo de carbono de grupo W que forma parte del doble vínculo (cualquier a carbono u oxígeno), lo que permite una ciclización exocíclica, la cual, a su vez, da lugar a la formación de un anillo de 5 miembros.

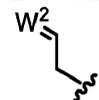
15

Para describir más detalladamente un determinado aspecto de la presente invención, en el procedimiento para producir un compuesto según la presente invención donde W es hidrógeno (es decir, el grupo -Y-W es -Y-H), la acilación mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' que se describe anteriormente se logra primero (con lo que se sustituye el átomo de bromo con un grupo -CO-R<sup>8</sup>), seguida de una ciclización utilizando hidroxilamina. En realizaciones específicas de dicho procedimiento donde W es hidrógeno, dicha ciclización utilizando hidroxilamina está caracterizada por una etapa de conversión del grupo carbonilo del citado grupo -CO-R<sup>8</sup> en una oxima utilizando hidroxilamina, seguida de una etapa de conversión de la funcionalidad hidroxilo de dicha oxima en un grupo saliente adecuado (p. ej. por acilación con Ac<sub>2</sub>O), seguida de una ciclización intramolecular por calentamiento en estado puro o en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o piridina); en el esquema 5, etapas SP-5A y SP-5C, se incluye una posible representación.

20

25

En realizaciones específicas del procedimiento para producir un compuesto según la presente invención, donde W es



dicha alquilación intramolecular mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' se logra utilizando un catalizador a base de paladio, más concretamente Pd(OAc)<sub>2</sub>, particularmente en un solvente polar aprótico, más específicamente en el DMF, en particular, a una temperatura de 60 a 130°C, más concretamente a aproximadamente 80°C y aun más concretamente en el DMF a aproximadamente 80°C.

30

En otras realizaciones específicas del procedimiento para producir un compuesto según la presente invención, donde



W es dicha alquilación intramolecular mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' se logra utilizando una mezcla de una sal de Ni(II) y una sal de Cr(II), más concretamente una mezcla de cloruro de níquel(II) y cloruro de cromo(II), en particular en un solvente polar aprótico, más específicamente en el DMF, concretamente a una temperatura de 100 a 150°C, más concretamente en una temperatura de 120 a 140°C, y aún más concretamente en el DMF a una temperatura de 120 a 140°C.

35

En otra realización específica, el procedimiento para producir un compuesto según la presente invención, donde W es hidrógeno, dicha acilación mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' se logra utilizando un catalizador basado paladio, más concretamente PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y 1-etoxivinil-tri-n-butiltin, concretamente en un solvente polar aprótico, más concretamente el DMF, concretamente a temperaturas de 120 a 180°C, más concretamente a aproximadamente 160°C, todavía más concretamente en el DMF a aproximadamente 160°C y aun más concretamente bajo radiación de microondas.

40

Como se emplea en esta memoria, los términos enfermedad, indicación y afección médica se usan indistintamente.

45 Otra realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención para usar como un medicamento. Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento. En esta solicitud se incluye a modo de descripción general, la cual no guarda relación con el objeto

de la presente invención, un procedimiento de tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

Se entiende que las realizaciones de la presente invención relacionadas con un compuesto de la misma, en particular para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, forma de dosificación, vía de administración, etc., como se detalla en esta solicitud, conciernen también al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de dichas enfermedades o afecciones médicas. En esta solicitud se incluyen a modo de descripción general, la cual no guarda relación con el objeto de la presente invención, los procedimientos de tratamiento de dichas enfermedades o afecciones médicas, que incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

5 En una realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el cual la inhibición del canal de potasio Kv1.3 sensible a voltaje resulta beneficiosa, concretamente en el caso de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante (Morbus Bechterew), enfermedad periodontal, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de la membrana basal antiglomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, liquen plano, síndrome de Sjögren, reacción injerto contra huésped, reacción huésped contra injerto, rechazo de trasplante, enfermedad renal terminal, rechazo de alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis asociada a autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, osteoartritis, enfermedades asociadas a hiperplasia de la íntima, cáncer de mama, leucemia, leucemia linfocítica crónica, adenocarcinoma pulmonar humano, linfoma cutáneo de células T, osteosarcoma, neuroblastoma, cáncer de ovario y melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, trastornos neurocognitivos asociados al VIH-1 (HAND), estrés oxidativo inducido por microglías en la enfermedad de Alzheimer, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo e hipertensión.

30 En otra realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el cual la inhibición del canal de potasio Kv1.3 sensible a voltaje resulta beneficiosa, concretamente en el caso de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitíligo, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, síndrome de Sjögren, reacción injerto contra huésped, rechazo de trasplante, enfermedad renal terminal, rechazo de alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis asociada a autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, enfermedades asociadas a hiperplasia de la íntima, cáncer de mama, leucemia, adenocarcinoma pulmonar humano, leucemia linfocítica crónica, osteosarcoma, melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, trastornos neurocognitivos asociados al VIH-1 (HAND), estrés oxidativo inducido por microglías en la enfermedad de Alzheimer, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo e hipertensión.

45 En otra realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el cual la inhibición de Kv1.3 resulta en una inmunosupresión (parcial), más concretamente en el caso de una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada del grupo que incluye psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, enfermedad periodontal, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis de progresión rápida, enfermedad renal crónica, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, liquen plano, síndrome de Sjögren, reacción injerto contra huésped, reacción huésped contra injerto, rechazo de trasplante, enfermedad renal en fase terminal, rechazo de alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, osteoartritis, enfermedades asociadas a hiperplasia de la íntima, reestenosis/hiperplasia neointimal, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD) e hipertensión.

60 En otra realización específica más, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que consiste en artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, enfermedad periodontal, diabetes de tipo

- I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, enfermedad renal crónica, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis corporal de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, liquen plano, síndrome de Sjögren, reacción de injerto contra el huésped, reacción de huésped contra el injerto, rechazo de trasplante, enfermedad renal en etapa terminal, rechazo de alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis asociada a autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, osteoartritis, enfermedades asociadas a la hiperplasia de la íntima, reestenosis/hiperplasia neointimal, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD) e hipertensión.
- 5
- 10 En otra realización específica más, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye psoriasis, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, rechazo de trasplante, asma, enfermedad renal en estado terminal, rechazo de
- 15 alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, adenocarcinoma pulmonar humano, melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD) y síndrome coronario agudo.
- 20 En otra realización específica más, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye artritis reumatoide, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, glomerulonefritis antimembrana de basamento glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, rechazo de trasplante, asma, enfermedad renal en estado terminal, rechazo de
- 25 alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, adenocarcinoma pulmonar humano, melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD) y síndrome coronario agudo.
- 30 En otra realización específica más, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención presente para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, artritis reumatoide, uveítis y esclerosis múltiple.
- 35 En otra realización específica, la presente invención está relacionada con un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el que la inhibición de Kv1.3 da lugar a una respuesta antiproliferativa, en particular una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye cáncer de mama, cáncer ovárico, leucemia, leucemia linfocítica crónica, osteosarcoma, neuroblastoma, adenocarcinoma de pulmón humano, melanoma, restenosis e hiperplasia neointimal.
- 40 En otra realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el que la inhibición de Kv1.3 da lugar a una respuesta neuroprotectora, especialmente en el tratamiento de la neurodegeneration.
- 45 En otra realización específica, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica en el que la inhibición de Kv1.3 da lugar a una modulación de metabolismo celular, en particular una enfermedad o afección médica seleccionada del grupo que incluye obesidad y resistencia a la insulina.
- 50 En otra realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica tratable por inhibición de células de fenotipo Kv1.3<sup>high</sup>, en particular, células del sistema inmunitario de fenotipo Kv1.3<sup>high</sup>, más concretamente células B de memoria de clase cambiada o células T de memoria efectoras del fenotipo Kv1.3<sup>high</sup>, en particular los trastornos autoinmunes potenciados por células T y las afecciones inflamatorias crónicas, en particular las seleccionadas del grupo que incluye artritis psoriásica, diabetes de tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, asma, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular y síndrome coronario agudo. En este contexto, las células de fenotipo Kv1.3<sup>high</sup> son células donde los números de expresión de Kv1.3 van de 750 a 2900, en particular 950 a 2900 canales Kv1.3 por célula, lo que puede determinarse mediante tinciones inmunohistoquímicas o análisis por pinzamiento zonal bien conocidos por el
- 55 experto en la técnica y que, por ejemplo, se describen en Wulff y col., J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; Rus y col., PNAS 2005, 102, 11094.
- En el contexto de la presente invención, si la expresión de Kv1.3 en las células de un sujeto es alta como se define em esta solicitud, puede determinarse específicamente mediante:

- 1) la obtención de una muestra de dicho sujeto;
- 2) el aislamiento opcional de células donde se determinará la expresión Kv1.3 a partir de dicha muestra;
- 3) opcionalmente, el cultivo dichas células en un medio adecuado;
- 4) la determinación de la expresión Kv1.3 en dichas células,

5 donde, en determinados casos,

- dicha muestra es una muestra de líquido, en particular una muestra de líquido sinovial o cerebroespinal, una muestra de leucaféresis o una muestra de sangre periférica, por ejemplo, de un sujeto sospechoso de padecer artritis reumatoide, o una muestra de tejido, en particular una muestra del tejido afectado, como una lesión psoriásica, tejido sinovial o infiltrado cerebral, de dicho sujeto;
- 10 • las células donde debe determinarse la expresión de Kv1.3 son, en particular, los linfocitos, células B o células T, como las células T<sub>EM</sub>; células T CD4<sup>+</sup> o células T CD8<sup>+</sup>;
- las células donde debe determinarse la expresión de Kv1.3 se aíslan mediante técnicas conocidas en el sector, en particular la centrifugación por gradiente de densidad y FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia), donde, en particular, dicho aislamiento se utiliza en el caso de muestras líquidas;
- 15 • dicho medio adecuado es conocido en la técnica, por ejemplo, los medios de Dulbecco, como el medio de Dulbecco modificado de Iscove, que puede complementarse con los aditivos necesarios, como antibióticos;
- en el caso de muestras de tejidos, el aislamiento y el cultivo podrán sustituirse, en determinados casos, por una etapa de preparación de la muestra, por ejemplo, la preparación de parafina;
- 20 • la expresión de Kv1.3 en dichas células se determina mediante técnicas conocidas en el sector, en particular la de pinzamiento zonal, como las que se mencionan en el presente documento, o mediante el sometimiento de dichas células a tinción inmunohistoquímica y la determinación de la expresión de Kv1.3 mediante microscopía de fluorescencia, tal como se describe en las referencias bibliográficas incluidas en el presente documento, donde la expresión correspondiente de Kv1.3 en dichas células puede calcularse a partir de los resultados obtenidos mediante las citadas técnicas a través de procedimientos conocidos en el sector, como
- 25 los que se describen en las referencias bibliográficas que se incluyen en el presente documento;

algunos ejemplos de dichos procedimientos se describen, por ejemplo, en PNAS 2006, 103, 17414 J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703 J. Invest. Dermatol. 2011, 131, 118; PNAS 2005, 102, 11094.

La presente invención se refiere asimismo a composiciones farmacéuticas, kits y kits de instrumentos en piezas que incluyen un compuesto de la presente invención.

30 La presente invención se refiere asimismo al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas y a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la presente invención, el cual se emplea en otras realizaciones específicas para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones médicas especificadas en esta solicitud.

35 En particular, las composiciones farmacéuticas que se describen en esta solicitud comprenden un compuesto de la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención concierne a un artículo de fabricación, el cual comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido en dicho material de envasado, agente farmacéutico que es terapéuticamente eficaz contra las afecciones médicas citadas en esta solicitud, y material de envasado que incluye una etiqueta o prospecto que indica que el agente farmacéutico se usa para prevenir o tratar las afecciones médicas especificadas en el presente documento, y dicho agente farmacéutico incluye uno o varios compuestos de la presente invención. El material de envasado, la etiqueta y el prospecto son similares o se asemejan a lo que generalmente se considera material de envasado, etiquetas y prospectos estándar para productos farmacéuticos que tienen usos relacionados.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procesos que son conocidos *per se* y resultan familiares al experto en la materia. Como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear como tales o, en particular, combinados con auxiliares o excipientes farmacéuticos adecuados, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, pastillas, supositorios, parches (p. ej. TTS), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, cuyo contenido de compuestos activos, por ejemplo, oscile entre el 0,1 y el 99 % o entre el 0,1 y el 95 %, y cuando, mediante la elección adecuada de los auxiliares o excipientes, se haya determinado una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una formulación entérica o una formulación de liberación retardada) adaptada al compuesto activo o al inicio de acción deseado.

50

En realizaciones específicas, las vías de administración se seleccionan del grupo que incluye intravenosas, orales, intramusculares, intraoculares, tópicas y enterales.

5 Una dosis habitual de los compuestos de la presente invención en el caso del tratamiento sistémico (por vía oral) es generalmente de entre 0,3 y 30 mg/kg al día o de entre 0,3 y 100 mg/kg al día, (por vía intravenosa) generalmente de entre 0,3 y 30 mg/kg/h. La elección del régimen de dosificación óptimo y la duración del tratamiento con la medicación, en particular la dosis óptima y la forma de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso, pueden ser determinadas por un experto en la materia basándose en sus conocimientos especializados.

10 El experto en la materia está familiarizado con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparados o composiciones farmacéuticas deseados debido a sus conocimientos especializados. Además de disolventes, pueden usarse formadores de gel, bases de ungüentos y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o promotores de permeabilidad en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

15 Dependiendo de la enfermedad o afección médica en cuestión que se desee tratar o prevenir, pueden coadministrarse agentes activos terapéuticos adicionales que se suelen administrar para tratar o prevenir dicha enfermedad, con los compuestos según la presente invención. Tal y como se usan en esta solicitud, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad específica son conocidos por el experto en la técnica como apropiados para la enfermedad que se está tratando.

20 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos estándar que suelen utilizarse para el tratamiento de las afecciones médicas como se describe en la presente memoria, más concretamente los seleccionados del grupo que incluye, sin limitación, metotrexato, corticoesteroides como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, cortisona y otros similares; micofenolato mofetil, tacrolimus, leflunomida o teriflunomida, ciclosporina A, ciclofosfamida, mitoxantrona, fingolimod, azatioprina, acetato de glatiramer, dimetil fumarato, un inhibidor de la IK-1 como el TRAM-34, un inhibidor de la JAK como Tofacitinib o Braticinib, un inhibidor de la SYK como Fostamatinib e interferón-beta (IFN-β)

25 El experto en la materia es consciente, por sus conocimientos especializados, de la dosis diaria total y de la forma de administración del agente terapéutico adicional coadministrado. La dosis total diaria puede variar dentro de un amplio rango. A la hora de poner en práctica la presente invención y dependiendo de los detalles, características o propósitos de sus usos ya citados, los compuestos según la presente invención pueden administrarse en tratamientos combinados por separado, secuencialmente, simultáneamente o de manera cronológicamente escalonada (p. ej. como formas de dosificación de unidades combinadas, como formas de dosificación de unidades separadas o formas de dosificación de unidades diferenciadas, como combinaciones fijas o no fijas, como kits de instrumentos en piezas o como aditivos) con uno o más tratamientos estándar. En determinadas realizaciones, estos tratamientos estándar comprenden agentes quimioterapéuticos conocidos en el sector o agentes anticancerosos de objetivo específico.

35 Así pues, un aspecto adicional de la presente invención es una combinación o composición farmacéutica que incluye un primer ingrediente activo, el cual es un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato de esta, un segundo ingrediente activo, el cual es un tratamiento estándar conocido en el sector para tratar las afecciones médicas como se describe en la presente memoria y, opcionalmente, un portador, diluyente o excipiente farmacológicamente aceptable para uso secuencial, separado, simultáneo o cronológicamente escalonado en tratamientos en cualquier orden, p. ej. para tratar, prevenir o lograr una mejoría en las enfermedades o afecciones médicas como se describe en la presente memoria.

40 En este contexto, la presente invención se refiere asimismo a una combinación que incluye un primer ingrediente activo, el cual es al menos un compuesto según la presente invención, y un segundo ingrediente activo, el cual es al menos un tratamiento estándar conocido en el sector para tratar las afecciones médicas descritas en el presente documento, para usar por separado o de manera secuencial, simultánea o cronológicamente escalonada uso en tratamientos como los de las enfermedades citadas en esta solicitud.

45 El término «combinación» según la presente invención puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de instrumentos por piezas. Se entiende por «combinación fija» una combinación donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de «combinación fija» es una composición farmacéutica donde dicho primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes en el aditivo para su administración simultánea, como en una formulación. Otro ejemplo de «combinación fija» es una combinación farmacéutica donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en el aditivo.

55 Se entiende por «kit de instrumentos por piezas» una combinación donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de «kit de instrumentos por piezas» es una combinación donde dicho primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes del kit de piezas pueden administrarse por separado, de forma secuencial o simultánea, o de manera cronológicamente escalonada.

El primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo de una combinación o kit de instrumentos por partes según la presente invención pueden proporcionarse en formulaciones separadas (es decir, uno independientemente del otro), las cuales se unen posteriormente para usar de manera simultánea, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en tratamientos de combinación, o se envasan y presentan juntas como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en tratamientos de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de instrumentos por partes según la presente invención puede ser similar, es decir, ambos ingredientes están formulados en comprimidos o cápsulas separadas, o pueden ser diferentes, es decir, aptos para diferentes formas de administración; por ejemplo, un ingrediente activo está formulado como comprimido o cápsula y el otro está formulado para administración intravenosa, por ejemplo.

Las cantidades del primer y segundo ingrediente activo de las combinaciones, composiciones o kits según la presente invención pueden en su conjunto resultar terapéuticamente eficaces para el tratamiento, profilaxis o mejora de las afecciones médicas como se describe en la presente memoria.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para tratar coterapéuticamente las afecciones médicas descritas en esta invención, en un paciente que necesite un tratamiento que incluya una administración por separado, secuencial, simultánea, fija o no fija de una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o varios de los compuestos contemplados en la presente invención y de una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o varios agentes terapéuticos conocidos en el sector para las afecciones médicas como se describe en la presente memoria a dicho paciente.

Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de la presente invención se mezclan de manera adecuada con auxiliares farmacéuticos aptos y se procesan todavía más para crear formulaciones farmacéuticas adecuadas. Son formulaciones farmacéuticas adecuadas polvos, emulsiones, suspensiones, esprays, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones, entre otras. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se preparan mediante procesos conocidos *per se*.

El término «temperatura ambiente» o «t. a.», tal y como se utiliza en esta solicitud, suele referirse a aproximadamente 25 °C.

#### Dispositivos analíticos utilizados

LC/ESI-MS analíticos: Cargador de muestras automático Waters 2700. Sistema de suministro multisolvente Waters 1525. Bucle de muestras de 5 µL. Columna Phenomenex Onyx Monolythic C18 de 50 x 2 mm, con prefiltro de acero inoxidable de 2 µm. Eluyente A: H<sub>2</sub>O + 0,1 % de HCOOH. Eluyente B: MeCN. Gradiente: 5 % B a 100 % B en 3,80 min, a continuación isocrático durante 0,20 min; a continuación, de nuevo a 5 % B en 0,07 min, a continuación isocrático durante 0,23 min. Caudal: 0,6 ml/min y 1,2 ml/min.

Espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Waters Micromass ZQ 4000 con fuente de electrospray. Procedimiento MS, MS4\_15minPM-80-800-35V. Escaneo en modo de iones positivos/negativos: *m/z* 80-800 en 0,5 s. Voltaje capilar: 3,50 kV. Voltaje de cono: 50 V. Voltaje multiplicador: 650 V. Temperatura del bloque fuente y el gas de desolvatación: 120°C y 300°C, respectivamente. Detector de absorbencia de doble λ Waters 2487, ajustado a 254 nm. Software Waters Masslynx V 4.0.

Espectrómetro de masas Waters Micromass LCZ Platform 4000 con fuente de electrospray. Procedimiento MS, MS4\_15minPM-80-800-35V. Escaneo en modo de iones positivos/negativos: *m/z* 80-800 en 1 s. Voltaje capilar: 4.0 kV. Voltaje de cono: 30 V. Voltaje multiplicador: 900 V. Temperatura del bloque fuente y el gas de desolvatación: 120°C y 300°C, respectivamente. Detector de matriz de fotodiodos Waters 996 de 200 a 400 nm. Software Waters Masslynx V4.0.

Los valores de [M+H]<sup>+</sup> indicados en los ejemplos son los observados dentro del cromatograma LC/MS correspondiente para el compuesto en cuestión. Todos estos valores se observaron dentro de márgenes tolerables de +/- 0,3 unidades en comparación con la masa exacta calculada en el momento de la protonación del compuesto.

Cromatografía de capa fina preparativa (TLC preparativa): Placas de PLC Merck, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, 0,5 mm, 1,0 mm o 2,0 mm.

Cromatografía en columna: Gel de sílice Acros 60 A, 0,035-0,070 mm.

HPLC-MS preparativa: Cargador de muestras automático Waters 2767, sistema de suministro Waters 600 con cabezales de bombas analíticas (100 µL); controlador Waters 600; módulo de gradiente binario Waters 2525 con cabezales de bombas preparativas (500 µL). Dilución en columna: disolvente<sub>1</sub>, MeCN:H<sub>2</sub>O 70:30 (v/v), disolvente<sub>2</sub>, MeCN:MeOH:DMF 80:15:5 (v/v/v). Caudal, 5 mL/min. Cargador de muestras automático 2767 con jeringa de 10 mL y bucle de muestras de 10 mL. Válvula de 6 posiciones de columna Flom 401 con Waters X-Terra RP18, 5 µm, 19 x 150 mm con cartucho protector X-Terra RP18 5 µm, 19 x 10 mm, utilizada con un caudal de 20 mL/min; Waters SunFire

Prep OBD 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 50 mm con cartucho protector SunFire RP18 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 10 mm, utilizado con un caudal de 25 mL/min; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5  $\mu\text{m}$ , 30x50 mm con cartucho protector Atlantis, utilizado con un caudal de 50 mL/min; Waters X-Bridge Prep OBD 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 150 mm con cartucho protector X-Bridge RP18 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 10mm utilizado con un caudal de 20 mL/min; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5  $\mu\text{m}$ , 19 x 50 mm con cartucho protector Atlantis, utilizado con un caudal de 25 mL/min y YMC-Actus Hydrosphere C18 5  $\mu\text{m}$ , 20 x 50 mm con cartucho protector Actus, utilizado con un caudal de 20 mL/min. Eluyente A, H<sub>2</sub>O que contiene 0,1 % (v/v) HCO<sub>2</sub>H o H<sub>2</sub>O que contiene 0,1 % (v/v) NEt<sub>3</sub>; eluyente B, MeCN. Diferentes gradientes lineales, adaptados individualmente a la muestra. Volumen de inyección: 9 mL, dependiendo de la muestra. Disolvente, MeOH-MeCN-H<sub>2</sub>O-HCO<sub>2</sub>H 80:15:4,95:0,05 (v/v/v/v). Bomba de disolvente Waters Reagent Manager, caudal de 0,5 mL/min. Espectrómetro de masas cuadrupolar Waters ZQ con fuente de electrospray. Modo de iones positivos o negativos, escaneo *m/z* 105-950 en 1 s. Voltaje capilar: 3,6 kV. Voltaje de cono: 45 V. Voltaje multiplicador: 700 V. Temperatura de la sonda y del gas de desolvatación: 120°C y 250°C, respectivamente. Colector de fracciones Waters 2767 con recogida de masas o de fracciones activadas por UV. Detector de absorbancia de doble  $\lambda$  Waters 2487, ajustado a 254 nm. Software Waters Masslynx V 4.0 SP4.

Se registraron espectros <sup>1</sup>H-RMN a temperatura ambiente en un *Bruker Supraleitendes Fourier NMR Spektrometer, Avance™* de 300 MHz. Los cambios químicos  $\delta$  se registran en ppm. La multiplicidad de una determinada señal (individual, doble, triple, cuádruple y múltiple) se indica mediante la abreviatura correspondiente (s, d, t, q o m, respectivamente). «br s» se refiere a una señal individual amplia, mientras que «m<sub>c</sub>» significa señal múltiple centrada. Las señales residuales de disolventes se utilizaron como patrones internos:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26$ ,  $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO}) = 2,50$ ,  $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3,31$ ,  $\delta(\text{d}_6\text{-acetona}) = 2,05$ .

Eluyentes para cromatografía preparativa TLC o en columna (CC) sobre gel de sílice:

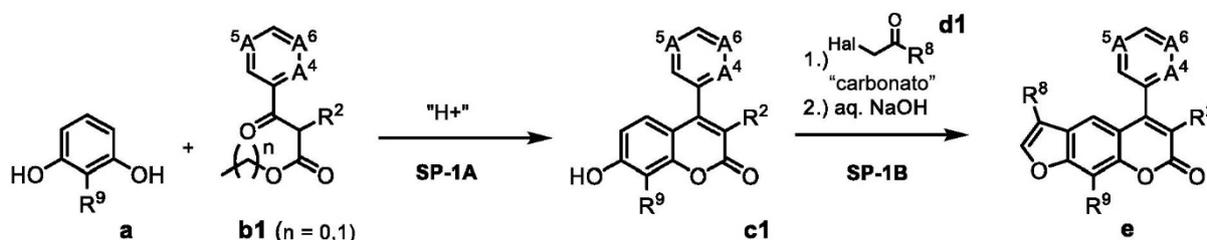
Eluyente 1: éter de petróleo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; eluyente2: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; eluyente3: éter de petróleo/acetato de etilo; para cada eluyente, los disolventes antes mencionados se utilizaron en diferentes proporciones, dependiendo del compuesto en cuestión.

Protocolos estándar y síntesis de bloques de construcción:

Si no estaban disponibles en el mercado, se sintetizaron los  $\beta$ -cetoésteres **b1** necesarios (esquema 1) mediante condensación de Claisen a partir de ésteres de ácido benzoico debidamente sustituidos y de los respectivos ésteres de ácido acético sustituidos en alfa, de acuerdo con Taber y col., J. Org. Chem. 1995, 60, 1093 y Müller y col., Helvetica Chim. Acta 1998, 81, 317, cuyos protocolos de sintetización se incorporan en la presente memoria por referencia. Los bloques de construcción deseados se obtuvieron en la forma tautomérica de  $\beta$ -cetoéster como único o principal componente, acompañada en la mayoría de los casos por su forma tautomérica alquilo 3-hidroxi-3-aryl-2-propenoato: etil 3-(2-fluorofenil)-2-metil-3-oxopropenoato, etil 3-(2-etoxifenil)-2-metil-3-oxopropenoato, etil 3-(2-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropenoato, etil 3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropenoato, etil 2-metil-3-oxo-3-fenilpropenoato, metil 3-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxopropenoato, etil 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propenoato, metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-3-oxopropenoato, metil 3-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metil-3-oxopropenoato, metil 2-metil-3-(*o*-tolil)-3-oxopropenoato.

Un ejemplo es la RMN del etil 2-metil-3-oxo-3-fenilpropenoato, que se obtuvo únicamente en la forma de  $\beta$ -cetoéster: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,16$  (3H, t, OEt), 1,49 (3H, d, Me), 4,15 (2H, q, OEt), 4,37 (1H, q, CH), 7,47 (2H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, tt, Ar-H), 7,98 (2H, dt, Ar-H). Igualmente ejemplar es la RMN de metil 3-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxopropenoato, que se obtuvo como una mezcla 3:2 con su tautómero: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,48$  (3H, d, Me, keto), 1,59 (3H, s, Me, enol), 3,68 (3H, s, OMe, keto), 3,85 (3H, s, OMe, enol), 4,35 (1H, q, CH, keto), 7,30-7,49 (4H keto + 4H enol, m, Ar-H), 12,57 (1H, s, OH, enol).

### Esquema 1:



Procedimiento estándar 1 (SP-1): Síntesis de furocumarinas (véase el esquema 1)

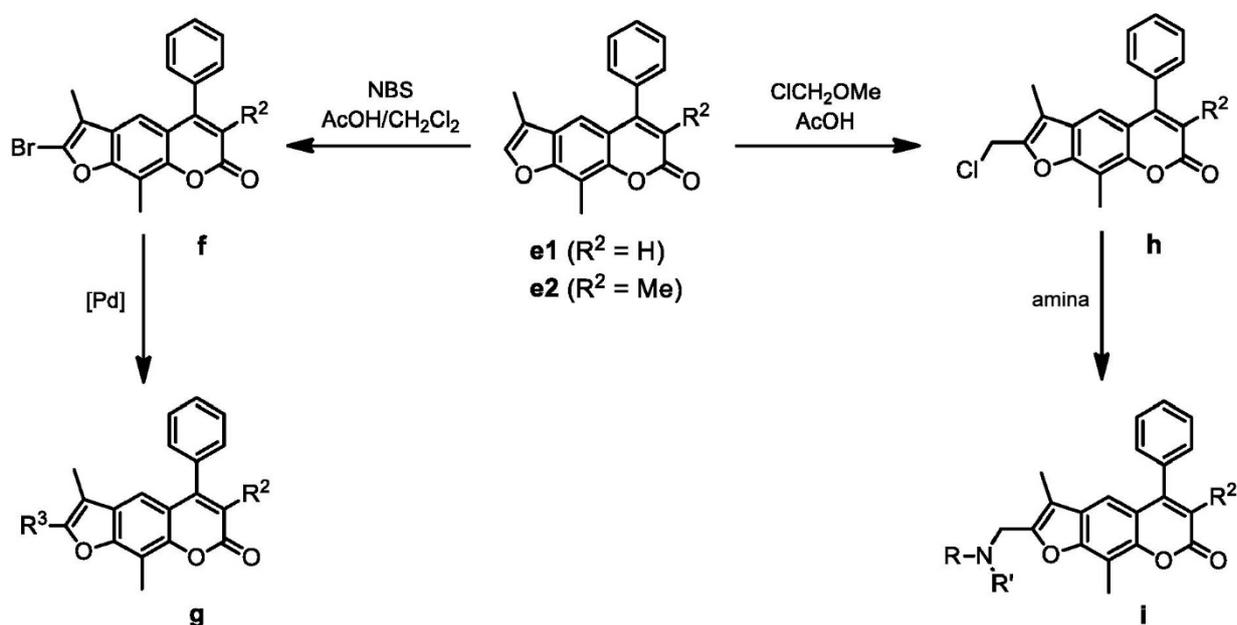
**SP-1A** (adaptado de J. Org. Chem. 1962, 27, 3703): El resorcinol **a** (0,36 a 4,0 mmol, 1,0 eq.) se trató durante la noche con el correspondiente  $\beta$ -cetoéster **b1** (1,0 eq.) y ácido trifluoroacético (1-2 mL/mmol) a reflujo. La reacción se neutralizó añadiendo agua helada. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO<sub>3</sub> ac. (5 %) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para obtener cumarina cruda **c1**.

**SP-1B** (adaptado de Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Chem. Nat. Comp. 2000, 36, 478; Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539): Se hace referencia a los equivalentes (eq.) con respecto a la cantidad de resorcinol utilizada en SP-1A.

1ª etapa: la cumarina cruda **c1** se disolvió en acetona (10 mL/mmol; para una escala mayor, se utilizaron 5 mL/mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.), NaI (0,3 eq.) y la correspondiente *alfa*-haloacetona **d1** (1,6 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se filtraron las sales, se lavó la masa con acetona y se concentró el filtrado hasta secarse.

2ª etapa: La mezcla cruda se disolvió en *i*PrOH (3-10 mL/mmol) y trató con 1,0 N NaOH ac. (3-10 mL/mmol) a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y acidificó con un 5 % de HCl ac. (hasta pH 1-2). Se añadió más H<sub>2</sub>O y la suspensión resultante se almacenó a unos 4°C durante la noche. Dependiendo del resultado, un precipitado se filtró y lavó con un 5 % de NaHCO<sub>3</sub> ac., agua desionizada y finalmente con Et<sub>2</sub>O (**SP-1B-1**) o, en el caso de una mezcla turbia, dicha mezcla se extrajo con acetato de etilo o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, secado sobre MgSO<sub>4</sub> y purificado mediante cromatografía en columna o TLC preparativa sobre gel de sílice para síntesis a gran escala (**SP-1B-2**) con el fin de obtener furocumarinas **e.**

### Esquema 2:



3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**e1**) se sintetizó en función de SP-1A utilizando etil 2-metil-resorcinol y benzoilacetato; rendimiento del 53 % (30 mmol; el producto se precipitó al enfriar la mezcla de reacción a t. a.), se filtró y lavó con agua y MeOH, o la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y SP-1B-1 (usando cloroacetona **d2**; purificación final por cromatografía en columna de gel de sílice, de éter de petróleo 100 % a eluyente 3 - 6:4, y recristalización de MeOH).

7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromen-2-ona (**c1**, esquema 1): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 2,21$  (3H, d, Me), 6,12 (1H, s, Ar-H), 6,84 (1H, d, Ar-H), 7,11 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,59 (5H, m, Ar-H), 10,49 (1H, s, OH).

3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**e1**): LC/MS[M+H]<sup>+</sup>: 290,93; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,16$  (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 2,12$  (3H, d, Me), 2,53 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,56-7,62 (5H, m, Ar-H), 7,88 (1H, m, Ar-H).

#### Bromación de 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**e1**)

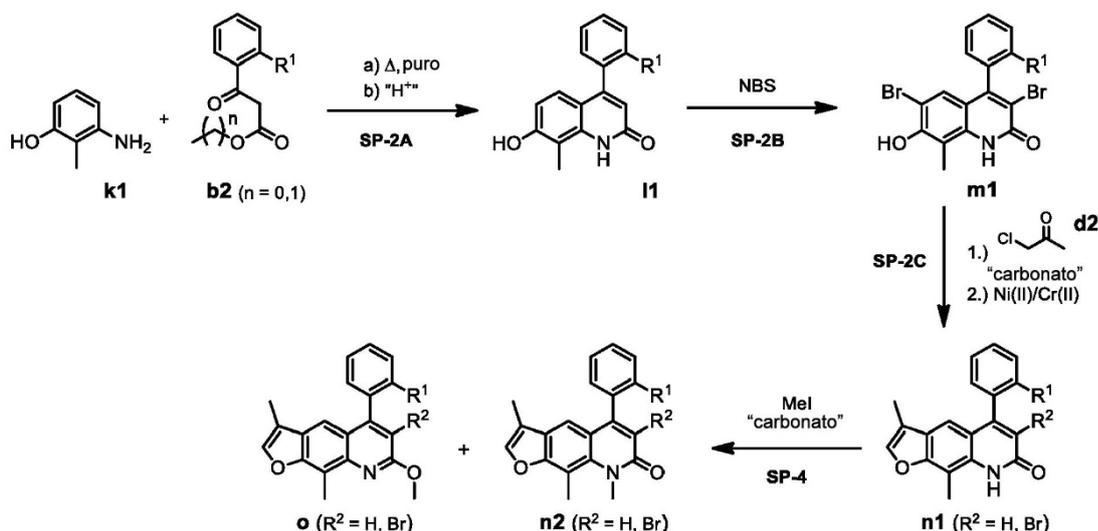
(**e1**) (3,4 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y AcOH (4,5 mL/mmol cada uno). Se añadió *N*-Bromosuccinimida (1,2 eq., en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 mL/mmol) y la mezcla se agitó a t. a. durante 1 h; a continuación, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con un 5 % de NaHCO<sub>3</sub> ac. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Si fue necesario, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100%); rendimiento del 84-96 %. 2-bromo-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**f**): LC/MS[M+H]<sup>+</sup>: 368,90; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,11$  (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,61 (3H, m, Ar-H).

#### Clorometilación de 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**e1**)

Se añadió clorometil metil éter (25 eq.) a una solución de (**e1**) (3,4 mmol) en HOAc (22 mL/mmol) y se agitó a t. a. durante la noche. Se añadió más clorometil metil éter (25 eq.) y la mezcla se agitó a t. a. durante 24 h; a continuación

se vertió en una mezcla de hielo y agua, y el precipitado resultante se filtró, lavó con agua y secó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente 3 - 4:1); rendimiento del 11 %. 2-(clorometil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**h**): LC/MS[M+H]<sup>+</sup>: 338,86; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,19 (3H, d, Me), 2,65 (3H, s, Me), 4,72 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,39-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H).

5

**Esquema 3:**

Procedimiento estándar 2 (SP-2): síntesis de furoquinolonas (véase el esquema 3)

**SP-2A**

El 3-amino-cresol (**k1**) (1,0 eq.) y el metil/etil 3-aryl-3-oxopropanoato **b2** (1,0 eq.) se mezclaron y calentaron a 145 °C durante 5 h para obtener predominantemente N-(3-hidroxi-2-metilfenil)-3-oxo-3-arylpropanamida, la cual se cicló mediante el tratamiento de la pasta con TFA (2,5 mL/mmol) durante entre 1 y 3 horas a 72 °C. La adición de una mezcla de hielo y agua provocó la precipitación, que se filtró y lavó con agua para obtener 7-hidroxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **11** cruda (**SP-2A-1**). En un estudio alternativo (**SP-2A-2**), la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 3, 1:1).

15

**SP-2B**

7-hidroxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **11** (1,0 eq.) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL/mmol) y DMSO (0,75 mL/mmol) y se enfrió a -10 °C. Se añadió diisopropilamina (0,5 eq.), seguida de una adición gota a gota de N-bromosuccinimida [NBS; 1,0 eq., disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 mL/mmol) y DMSO (0,38 mL/mmol)]. Esta solución se agitó a -10 °C durante 1 h, antes de que se volviera a añadir NBS lentamente [0,5 eq., disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 mL/mmol) y DMSO (0,38 mL/mmol)]. Esta última etapa se repitió una vez más, antes de dividir la mezcla entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0,5 M HCl ac. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La cromatografía en gel de sílice dio 3,6-dibromo-7-hidroxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **m1**.

20

**SP-2C** (1ª etapa adaptado de J. Med. Chem. 2004, 47, 6392 y Chem. Pharm. Bull. 1983, 852)

1ª etapa: 3,6-dibromo-7-hidroxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **m1** (1,0 eq.) se disolvió en *i*PrOH (5 mL/mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (1,5 eq.) y se trató con cloroacetona (**d2**) (1,2 eq.) a 80 °C durante 2,5 h. En caso de conversión incompleta, se volvieron a añadir las cantidades de DBU y cloroacetona (**d2**) ya citadas y se continuó removiendo a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se dividió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico (5 %, ac.) y salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El aislamiento de 3,6-dibromo-8-metil-7-(2-oxopropoxi)-4-arylquinolin-2(1H)-ona se logró mediante cromatografía en gel de sílice.

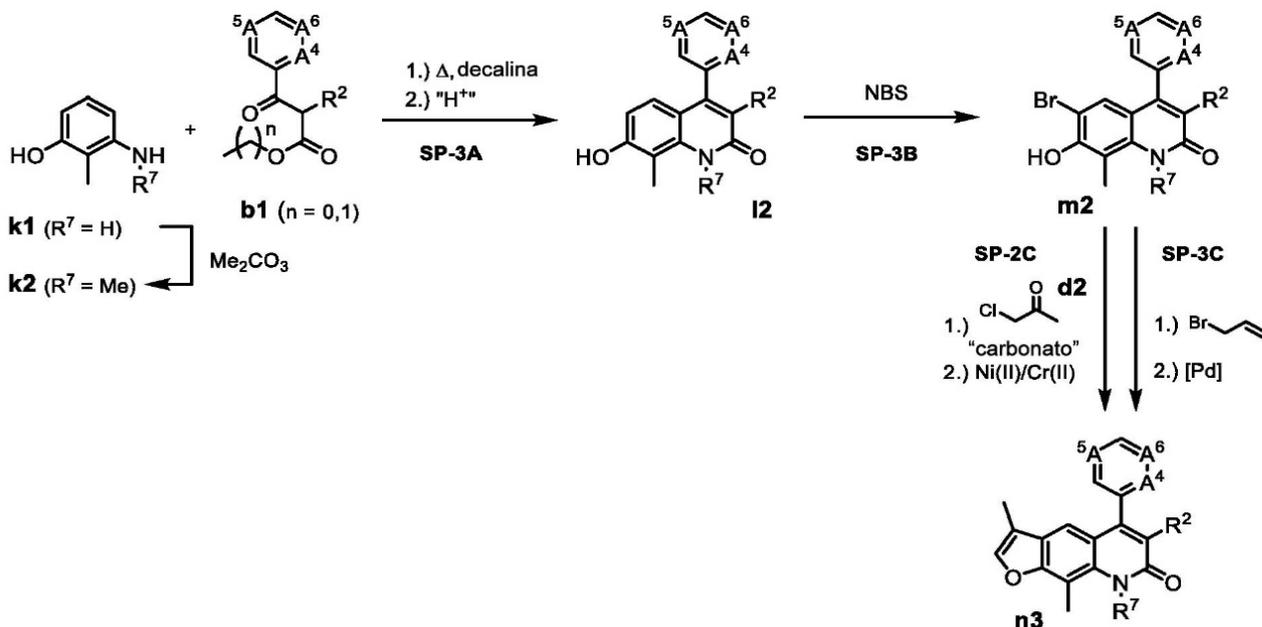
30

2ª etapa: 3,6-dibromo-8-metil-7-(2-oxopropoxi)-4-arylquinolin-2(1H)-ona (1,0 eq.) se disolvió en DMF (30 mL/mmol) en una atmósfera de argón. Se añadieron cloruro de níquel(II) (0,33 eq.) y cloruro de cromo(II) (10 eq.) y la mezcla se agitó a 125 °C durante 1-2 h. Las sales se eliminaron por filtración y la torta de filtración se lavó con DMF. El filtrado se dividió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o acetato de etilo y 1,0 M HCl ac. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación se logró mediante TLC preparativa (eluyente 1 - 4:6:1) para dar generalmente 3,9-dimetil-5-aryl-furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona **n1** (R<sup>2</sup> =

35

H) como producto principal y 6-bromo-3,9-dimetil-5-arilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona **n1** (R<sup>2</sup> = Br) como subproducto menor.

#### Esquema 4:



#### Procedimiento estándar 3 (SP-3): síntesis de furoquinolonas (véase el esquema 4)

##### 5 SP-3A

**1ª etapa:** El correspondiente metil/etil 3-aryl-2-metil-3-oxopropanoato o metil/etil 3-aryl-3-oxopropanoato **b1** (1,1 eq.) se disolvió en *trans*-decahidronaftaleno (1 mL/mmol; = *trans*-decalina). Se añadió el correspondiente 3-amino-*o*-cresol **k1** o **k2** (1.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 5-10 h a 170 °C. Al enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se decantó y el residuo se lavó con éter de petróleo. La 3-aryl-*N*-(3-hidroxi-2-metilfenil)-3-oxopropanamida resultante se secó *en vacío*.

10

**2ª etapa:** La 3-aryl-*N*-(3-hidroxi-2-metilfenil)-3-oxopropanamida se cicló en TFA (3 mL/mmol) durante 2 h a 72 °C. El TFA se eliminó a presión reducida y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, secaron sobre  $Na_2SO_4$  y concentraron *en vacío*. El correspondiente intermedio 4-aryl-7-hidroxi-8-metilquinolin-2(1H)-ona **I2** se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

15

##### SP-3B

Las 4-aryl-7-hidroxi-8-metilquinolin-2(1H)-onas **I2** con varios sustitutos en posición 3 se disolvieron en  $CH_2Cl_2/DMSO$  (2:1; 5 mL/mmol) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió una solución de NBS (1,4 eq.) en DMSO (0,35 mL/mmol NBS) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Si un control de reacción por TLC indicó una conversión incompleta, se añadió NBS adicional (1,4 eq.) como sólido en una porción y se continuó removiendo durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ , diluyó con agua y extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N HCl ac. y salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y concentraron *en vacío* para obtener las correspondientes 3-sustituidas-6-bromo-4-aryl-7-hidroxi-8-metilquinolin-2(1H)-onas **m2** crudas.

20

##### SP-3C

**1ª etapa:** de manera distinta, 3-sustituidas-6-bromo-4-aryl-7-hidroxi-8-metilquinolin-2(1H)-onas **m2** (1,0 eq.) se suspendieron en *i*PrOH (6,0 mL/mmol). Se añadieron DBU (1,8 eq.) y bromuro de alilo (1,7 eq.), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró, lavó con agua y secó *en vacío* para obtener el correspondiente compuesto *O*-alilado. Si la precipitación fue insuficiente, la mezcla (o, como alternativa, el sobrenadante y las soluciones de enjuague de la precipitación) se dividió entre  $H_2O$  y  $CH_2Cl_2$ .

25

30

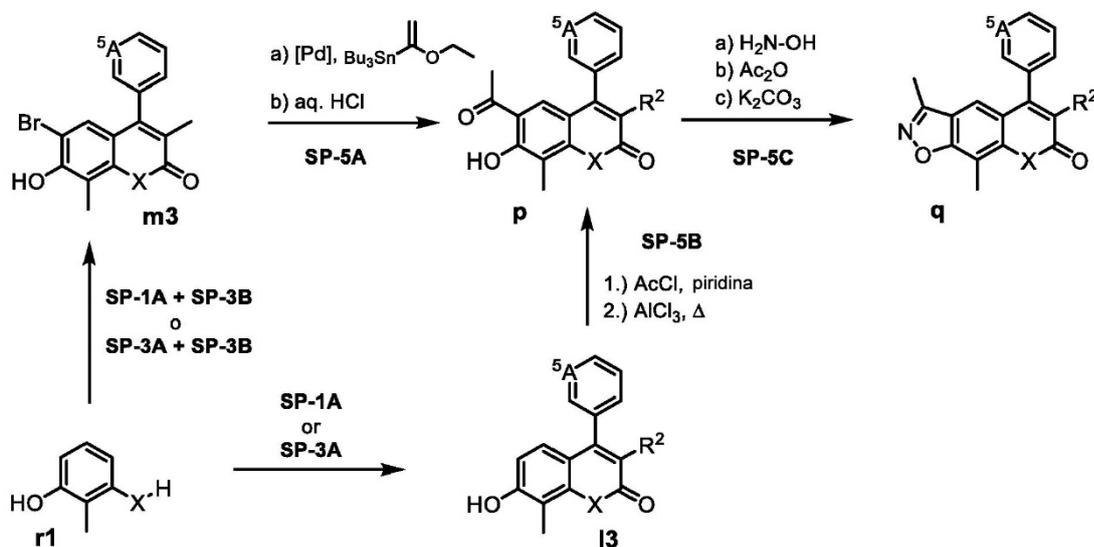
**2ª etapa:** El correspondiente derivado crudo de 7-(aliloxi)-6-bromo-8-metil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona (1,0 eq.), tetrabutilamonio cloruro hidrato (1,1 eq.), formiato de sodio (1,0 eq.),  $Na_2CO_3$  (2,5 eq.) y  $Pd(OAc)_2$  (0,2 eq.)

se introdujeron en un vial con tapa roscada. Se añadió DMF (20 mL/mmol) y la mezcla resultante se desgasificó burbujeando argón a través de la solución. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de argón durante 1-16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N NaOH (ac.) y salmuera, secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron *en vacío*. El producto correspondiente **n3** se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

5 SP-4 (véase el esquema 3): N/O-metilación de furoquinolonas

La correspondiente 3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona (con diferentes 6-sustituyentes) **n1** (1,0 eq.) se disolvió en DMF (1 mL/0,1 mmol). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3,0 eq.) y yodometano (2,5 eq.), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La suspensión se filtró, la torta de filtración se lavó con acetato de etilo y el filtrado se extrajo con ácido cítrico (5 %, ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el aislamiento del producto (**n2** y **o**) se logró mediante TLC preparativa (eluyente1 - 10:6:1).

10 **Esquema 5:**



15 SP5: síntesis de isoxazolocumarinas e isoxazoloquinolonas (véase el esquema 5)

20 **SP-5A:**

6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-aryl-2H-cromen-2-ona o, de manera diferente, N-sustituido 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **m3** (1,0 eq.) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,15 eq.) se colocaron en un vial de microondas. Se añadieron DMF (4,0 mL/mmol) y 1-etoxivinilo-tri-n-butiltino (1,1 eq.), y la mezcla resultante se calentó en el microondas a 160 °C durante 15 min. Se añadieron PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,05 eq.) y 1-etoxivinilo-tri-n-butiltino (0,5 eq.) adicionales, y la mezcla se calentó de nuevo en el microondas a 160 °C durante 15 min. Se añadió 1 N HCl ac. y la mezcla se agitó a la t. a. durante 30 min. Después de la dilución con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el correspondiente derivado 6-acetilo **p**.

25 SP-5B: (alternativa a SP-5A: reordenamiento de Fries)

1ª etapa: La correspondiente y potencialmente más sustituida 7-hidroxi-8-metil-4-aryl-2H-cromeno-2-ona o 7-hidroxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona **I3** (1,0 eq.) se disolvió en piridina (3 mL/mmol). Se añadió cloruro de acetilo (2,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 h. Si un control de reacción por TLC mostró una conversión incompleta, se añadió cloruro de acetilo adicional (2,0 eq.), y se continuó agitando a t. a. durante 17 h. En caso de solubilidad deficiente del material de partida, se podría agregar NMP. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron *en vacío*. El producto crudo (7-acetoxi-8-metil-4-aryl-2H-cromen-2-ona o 7-acetoxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona potencialmente más sustituidas) se utilizó directamente para el posterior reordenamiento de Fries.

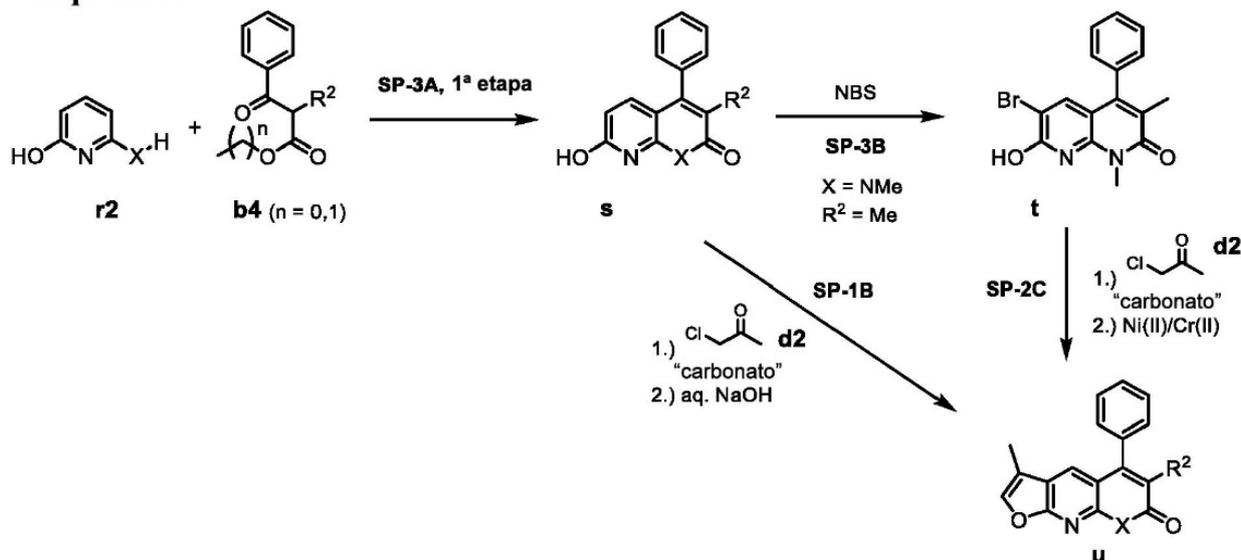
2ª etapa (por analogía con J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014 y ARKIVOC 2000, 6, 931): Las respectivas y potencialmente más sustituidas 7-acetoxi-8-metil-4-aryl-2H-cromen-2-ona o 7-acetoxi-8-metil-4-arylquinolin-2(1H)-ona (1,0 eq.) y AlCl<sub>3</sub> (5,0 eq.) se calentaron sin diluir a 170 °C (la mezcla se licuó/volvió grasa a 145 °C aproximadamente) y se agitaron a esta temperatura durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 1 N HCl ac. (sonicación). La suspensión resultante se diluyó con agua y

se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentraron *en vacío*. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2) para obtener el derivado **p** de 6-acetilo-7-hidroxi-8-metil-4-aril-2H-cromeno-2-ona o 6-acetilo-7-hidroxi-8-metil-4-arilquinolin-2(1H)-ona opcionalmente sustituido adicionalmente.

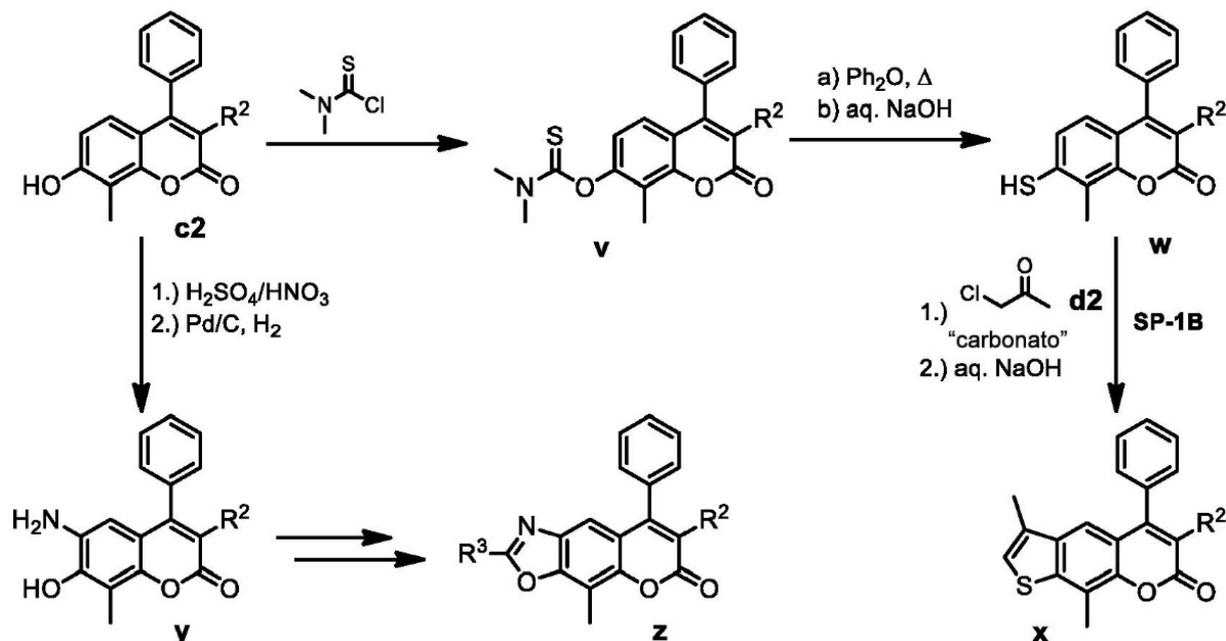
### 5 SP-5C:

El correspondiente derivado **p** (1,0 eq.), 6-acetilo-7-hidroxi-8-metil-4-aril-2H-cromeno-2-ona o 6-acetilo-7-hidroxi-8-metil-4-arilquinolin-2(1H)-ona,  $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$  (5,0 eq.) y  $\text{NaAc}$  (5.0 eq.), opcionalmente sustituidos adicionalmente, se suspendieron en  $\text{MeOH}$  (7 mL/mmol) y se calentaron a reflujo durante 3 h; a continuación se concentraron y eliminaron. La capa acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron *en vacío*. El producto crudo resultante se suspendió en anhídrido acético (7,0 mL/mmol) y se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dioxano, DMF o NMP para mejorar la solubilidad. La mezcla se agitó a t. a. durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 15 min. Si se formó un precipitado, se filtró, lavó con agua y absorbió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Si no hubo precipitación o esta fue insuficiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . En cualquiera de los casos mencionados anteriormente, el disolvente se eliminó *en vacío* y el producto intermedio resultante se sometió a un tratamiento con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,2 eq.) en una suspensión de tolueno (7 mL/mmol) a  $110^\circ\text{C}$  durante 2 h. El tolueno se eliminó *en vacío*. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado **q**.

**Esquema 6:**



20

**Esquema 7:****Ejemplos de compuestos de la presente invención:**

La mayoría de los procedimientos sintéticos se refieren a los procedimientos estándar (SP, por sus siglas en inglés) anteriores. Cuando corresponda, las desviaciones de la PE se detallan entre paréntesis, mientras que las etapas no mencionadas se han realizado de acuerdo con el protocolo PE y, por lo tanto, no se mencionan explícitamente de nuevo.

Téngase en cuenta que los ejemplos 26-34, 36, 40, 49, 51, 52, 54-56, 59-61 y 64 no forman parte de la presente invención y se facilitan a modo ilustrativo.

**Ejemplo 1: 5-(2-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

10 Sintetizado a partir de etil (2-metoxibenzoil)acetato y 2-metilresorcinol en función de SP-1A (0,36 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparativa, eluyente1 - 4:6:1; o CC, eluyente3 - 4:1); rendimiento del 23 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,75 (3H, s, OMe), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,08 (1H, dd, Ar-H), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, td, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,51 (1H, td, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 321,08.

**Ejemplo 2: 5-(3-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

15 Sintetizado a partir de etil (3-metoxibenzoil)acetato y 2-metilresorcinol con un 11 % de rendimiento en función de SP-1A (0,36 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparatorio, eluyente1 - 4:6:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,05-7,10 (2H, m, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, t, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 321,05.

**Ejemplo 3: 5-(2-clorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

20 Sintetizado a partir de etil (2-clorobenzoil)acetato y 2-metilresorcinol con un 25 % de rendimiento en función de SP-1A (0,64 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparativa, eluyente3 - 3:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H), 7,58 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 325,07.

**Ejemplo 4: 3,9-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

25 Sintetizado a partir de etil (3-trifluorometilbenzoil)acetato y 2-metilresorcinol en función de SP-1A (0,81 mmol), seguido de SP-1B-1 (utilizando cloroacetona **d2**) y TLC preparativa (eluyente1 - 4:6:1) para el filtrado; rendimiento del 36 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,16 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, s, Ar-H), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,67-7,73 (2H, m, Ar-H), 7,76 (1H, s, Ar-H), 7,80-7,85 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 359,03.

30

**Ejemplo 5: 5-(2-fluorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil 3-(2-fluorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metilresorcinol con un 23 % de rendimiento en función de SP-1A (4,0 mmol; tiempo de reacción 5.5 h, la cumarina **c1** se purificó mediante eluyente 3 (7:3), seguido de SP-1B-2 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; TLC preparativa, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,32 (2H, m, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,49-7,58 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 322,89.

**Ejemplo 6: 5-(3-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona.**

Sintetizado a partir de etil 3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metilresorcinol con un 17 % de rendimiento en función de SP-1A (1,0 mmol), seguido de SP-1B-2 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; TLC preparativa, eluyente 1 - 4:6:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,21 (3H, d, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 7,03-7,12 (2H, m, Ar-H), 7,39 (1H, m, Ar-H), 7,33-7,45 (2H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 334,88.

**Ejemplo 7: 5-(2-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil 3-(2-metoxifenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metilresorcinol con un 29 % de rendimiento en función de SP-1A (2,0 mmol), seguido de SP-1B-2 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; el producto intermedio se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de gel de sílice; el producto final se purificó mediante TLC preparativa, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,94 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,74 (3H, s, OMe), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,07-7,16 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,54 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 334,86.

**Ejemplo 8: 5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil (2-fluorobenzoi)acetato y 2-metilresorcinol según SP-1A (4,0 mmol), seguido de SP-1B-1 (usando cloroacetona **d2**) y purificación final mediante cromatografía en columna (eluyente 2 - 9:1); 31 % de rendimiento. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,46 (1H, s, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, td, Ar-H), 7,62-7,70 (1H, m, Ar-H), 7,89 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 309,12.

**Ejemplo 9: 3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato y 2-metilresorcinol con un 52 % de rendimiento en función de SP-1A (4,0 mmol), seguido de SP-1B-1 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; el producto intermedio se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de gel de sílice); purificación final por medio de una filtración adicional de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y recristalización a partir de EtOH. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,98 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,61 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 305,16.

**Ejemplo 10: 5-(2-etoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil 3-(2-etoxifenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metilresorcinol con un 5 % de rendimiento en función de SP-1A (2,0 mmol), seguido de SP-1B-2 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; TLC preparativa, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,18 (3H, t, OEt), 1,96 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 4,01 (2H, qd, OEt), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,14 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,42-7,50 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 348,87.

**Ejemplo 11: 5-(2-clorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de metil 3-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metilresorcinol en función de SP-1A (0,48 mmol), seguido de SP-1B-2 (2,6 eq. cloroacetona **d2**; TLC preparativa, eluyente 3 - 9:1); rendimiento del 4 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,73 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,26 (1H, m, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,43-7,52 (1H, m, Ar-H), 7,58-7,63 (1H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 339,14.

**Ejemplo 12: 3,9-dimetil-2-morfolino-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (véase el esquema 2, g)**

En un tubo sellado en una atmósfera de argón, se mezclaron 70 mg de 2-bromo-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**f1**) (0,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 0,05 eq.), 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (0,2 eq.) y *tert*-pentóxido de sodio (1,4 eq.) en tolueno (2 mL/mmol). Después de añadir morfolina (1,2 eq.), la mezcla se removió a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de lana de algodón, el filtrado se concentró y el residuo se purificó dos veces mediante TLC (eluyente 3 - 2:1; seguido de una segunda cromatografía con éter de petróleo/acetato de etilo/MeOH - 6:3:1) para crear el compuesto base con un 13 % de rendimiento. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,31 (4H, t, morfolinilo), 3,85 (4H, t, morfolinilo), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,14 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,56 (5H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 375,94.

**Ejemplo 13: 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo (véase el esquema 2, g)**

2-bromo-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**f1**) (0,3 mmol), CuCN (4,0 eq.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,2 eq.) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (1,6 eq.) se suspendieron en dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre Celite®. El filtrado se lavó con un 5 % de NaHCO<sub>3</sub> ac., salmuera y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente3 - 2:1) para obtener el compuesto base con un 10 % de rendimiento. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,65 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,48 (3H, m, Ar-H), 7,55-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup>(HPLC/MS): 315,93.

**Ejemplo 14: 3,9-dimetil-2-(morfolinometil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (véase el esquema 2, i)**

Una mezcla de 2-(clorometil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**h1**) (0,07 mmol), morfolina (2,0 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq.) en acetonitrilo (14 mL/mmol) se agitó en el momento del reflujo durante 16 h, seguido de enfriamiento a t. a., filtración, lavado con acetonitrilo y concentración *en vacío*. El exceso de morfolina se eliminó por coevaporación con tolueno. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2 - 95:5); rendimiento: 27 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,29 (3H, s, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,12 (4H, br s, morfolinyl), 4,05 (4H, br s, morfolinyl), 4,25 (2H, br s, CH<sub>2</sub>), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup>(HPLC/MS): 389,94.

**Ejemplo 15: 2-((dimetilamino)metil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (véase el esquema 2, i)**

En un vial cerrado, 2-(clorometil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (**h1**) (0,12 mmol) y KI (0,1 eq.) en THF (1,5 mL/mmol) se trataron con dimetilamina (2 M en THF, 10 eq.) a 65 °C durante 90 min y a continuación se dividieron entre EtOAc y 2 M NaOH ac. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2 - 95:5); rendimiento: 61 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,14 (3H, s, Me), 2,32 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 2,63 (3H, s, Me), 3,59 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,29 (1H, s, Ar-H), 7,31 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,57 (5H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 347,94.

**Ejemplo 16: 3-etil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato y 2-metilresorcinol con un 21 % de rendimiento en función de SP-1A (4,0 mmol), seguido de SP-1B-1 utilizando 1-bromo-2-butanona (2,6 eq.; el producto se precipitó y filtró, disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y filtrado a través de una almohadilla de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,20 (3H, t, Et), 1,98 (3H, s, Me), 2,52 (2H, qd, Et), 2,63 (3H, s, Me), 6,90 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, t, Ar-H), 7,47-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 318,89.

**Ejemplo 17: 3-metil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de etil 3-oxo-3-o-tolilpropanoato y resorcinol con un 10 % de rendimiento en función de SP-1A (0,7 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (2,6 eq.; TLC preparativa, eluyente3 - 3:1; seguido de una segunda cromatografía con eluyente1 - 70:60:15). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,12 (3H, d, Me), 2,19 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, d, Ar-H), 7,36 (1H, t, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 291,13.

**Ejemplo 18: 3-metil-5-(m-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de etil 3-oxo-3-m-tolilpropanoato y resorcinol con un 40 % de rendimiento en función de SP-1A (0,72 mmol), seguido por SP-1B-1 usando cloroacetona (**d2**). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,47 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,30 (1H, m, Ar-H), 7,36 (1H, d, Ar-H), 7,44 (1H, t, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 291,13.

**Ejemplo 19: 5-(2-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de etil (2-metoxibenzoil) acetato y resorcinol con un 18 % de rendimiento en función de SP-1A (0,72 mmol), seguido de SP-1B-1 utilizando cloroacetona (**d2**) (2,6 eq.). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,11 (3H, d, Me), 3,73 (3H, s, OMe), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,10 (1H, td, Ar-H), 7,22 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,43 (1H, s, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 307,07.

**Ejemplo 20: 5-(3-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de etil (3-metoxibenzoil)acetato y resorcinol con un 29 % de rendimiento en función de SP-1A (0,70 mmol), seguido de SP-1B-1 usando cloroacetona (**d2**). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,18 (3H, d, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,02 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,13 (2H, m, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,52 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 307,10.

**Ejemplo 21: 5-(2-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Sintetizado a partir de etil (2-clorobenzoil)acetato y resorcinol con un 52 % de rendimiento en función de SP-1A (0,66 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparativa, eluyente1 - 70:60:15). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,14 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, s, Ar-H), 7,36 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,50 (1H, td, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 311,03.

**Ejemplo 22: 5-(3-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de etil (3-clorobenzoil)acetato y resorcinol con un 43 % de rendimiento en función de SP-1A (0,68 mmol), seguido de SP-1B-1 utilizando cloroacetona (**d2**). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,19 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,58 (6H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 311,09.

**Ejemplo 23: 9-metoxi-3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de etilo benzoilacetato y 2-metoxirorcinol con un 17 % de rendimiento en función de SP-1A (0,57 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparativa, eluyente1 - 10:6:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,15 (3H, d, Me), 4,32 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,19 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (5H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 307,07.

**Ejemplo 24: 3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona (véase el esquema 6)**

15 La reacción se realizó en función de SP-3A (1<sup>a</sup> etapa) utilizando etilo benzoilacetato (**b4**) y piridina-2,6-diol clorhidrato (**r2**) (6,78 mmol). Además, se añadió NEt<sub>3</sub> (1,2 eq.). Como esta etapa de la reacción produjo directamente el intermedio ciclado, se omitió el tratamiento con TFA (SP-3A, 2<sup>a</sup> etapa). El disolvente se decantó del producto precipitado, que se lavó con éter de petróleo y se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2 - 9:1) para obtener 7-hidroxi-4-fenil-2H-pirano[2,3-b]piridina-2-ona (**s**). Este producto intermedio se convirtió en 7-(2-oxopropoxi)-4-fenil-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona en función de SP-1B-2 para obtener el compuesto base con un rendimiento global del 2 %: 1<sup>a</sup> etapa, usando 2,6 eq. cloroacetona (**d2**) (tiempo de reacción: 3 h). El filtrado tras la eliminación de las sales se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2 - 95:5), seguido de TLC preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NEt<sub>3</sub> - 96:2:2).

20 Intermedio 7-(2-oxopropoxi)-4-fenil-2H-pirano[2,3-b]piridina-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,27 (3H, s, Me), 5,05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,29 (1H, s, Ar-H), 6,81 (1H, d, Ar-H), 7,39-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d, Ar-H).

25 Compuesto base: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,20 (3H, d, Me), 6,40 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,56-7,61 (3H, m, Ar-H), 7,95 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 277,91.

**Ejemplo 25: 3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona (véase el esquema 6)**

Este compuesto se sintetizó por analogía con el ejemplo 24, utilizando el correspondiente β-cetoéster etil 2-metil-3-oxo-3-fenilpropanoato (**b4**) y piridina-2,6-diol clorhidrato (**r2**) en la primera etapa de la reacción (el calentamiento se amplió a 12 h). Rendimiento global: 3 %.

30 Intermedio 3-metil-7-(2-oxopropoxi)-4-fenil-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 5,02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,32 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,57 (3H, m, Ar-H).

Compuesto base: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,13 (3H, d, Me), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,63 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 291,83.

35 **Ejemplo 26: 6-bromo-3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

Sintetizado a partir de etil 3-oxo-3-fenilpropanoato y 3-amino-orto-cresol en función de SP-2 (3,0 mmol; SP-2A-1; estudio SP-2B mediante cromatografía en columna, eluyente2 - 95:5; estudio SP-2C, 1<sup>a</sup> etapa mediante TLC preparativa, eluyente1 - 4:10:1) con un 4 % de rendimiento global, junto con 3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona con un 8 % de rendimiento global.

40 Intermedio 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**I1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD; calibrado para señales residuales de CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,32 (3H, s, Me), 6,38 (1H, s, Ar-H), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,21 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,40 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,49 (3H, m, Ar-H); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-acetona): δ = 2,42 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,48-7,56 (3H, m, Ar-H).

45 Intermedio 3,6-dibromo-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**m1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,46 (3H, s, Me), 6,08 (1H, br s, OH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,59 (3H, m, Ar-H), 9,53 (1H, br s, NH).

Subproducto 3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona (**n1**, R<sup>2</sup> = H, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10:1; calibrado para señal residual de CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,14 (3H, d, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,62 (1H, s, Ar-H), 7,26 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,54 (6H, m, Ar-H).

Compuesto base (**n1**, R<sup>2</sup> = Br, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,62 (3H, m, Ar-H), 9,10 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 367,92.

- 5 Como alternativa, el compuesto base se sintetizó a partir de etil 3-oxo-3-fenilpropanoato y 3-amino-*orto*-cresol en función de SP-3 (16,0 mmol; estudio SP-3A, 2<sup>a</sup> etapa lavando el sólido crudo resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; SP-3B realizado para producir una doble bromación; estudio SP-3C, 2<sup>a</sup> etapa mediante TLC preparativa, éter de petróleo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo - 2:5:3), con un 2 % de rendimiento global (véase el esquema 4).

#### Ejemplo 27: 6-bromo-5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

- 10 El compuesto base se sintetizó a partir de etil (2-fluorobenzoi)acetato y 3-amino-*orto*-cresol en función de SP-2 (2,0 mmol; SP-2A-2; estudio SP-2B mediante TLC preparativa, eluyente1 - 4:6:1; estudio SP-2C, 1<sup>a</sup> etapa mediante TLC preparativa, eluyente3 - 1:1) con un 0,5 % de rendimiento global junto con 5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona con un 1 % de rendimiento global.

- 15 Intermedio 4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-8-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**I1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,34 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 6,97 (1H, dd, Ar-H), 7,22-7,40 (3H, m, Ar-H), 7,49-7,56 (1H, m, Ar-H).

Intermedio 3,6-dibromo-4-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-8-metil-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**m1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,43 (3H, s, Me), 7,07 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,40 (4H, m, Ar-H y OH), 7,50-7,58 (1H, m, Ar-H), 9,19 (1H, br s, NH).

- 20 Intermedio 3,6-dibromo-4-(2-fluorofenil)-8-metil-7-(2-oxopropoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,51 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,17 (1H, s, Ar-H), 7,20-7,39 (3H, m, Ar-H), 7,52-7,60 (1H, m, Ar-H), 10,16 (1H, br s, NH).

Subproducto 5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona(**n1**, R<sup>2</sup> = H, esquema 3): Resultado de LC/MS [M+H]<sup>+</sup>: 307,92

- 25 Compuesto base (**n1**, R<sup>2</sup> = Br, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,03 (1H, s, Ar-H), 7,27-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, m, Ar-H), 8,98 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 385,72.

#### Ejemplo 28: 6-bromo-3,9-dimetil-5-(*o*-tolil)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

#### Ejemplo 29: 3,9-dimetil-5-(*o*-tolil)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

- 30 Los compuestos base (ejemplos **28** y **29**) se sintetizaron a partir de etil 3-oxo-3-*o*-tolilpropanoato y 3-amino-*orto*-cresol en función de SP-2 (2,0 mmol; SP-2A-2; estudio SP-2B mediante TLC preparativa, eluyente1 - 4:6:1; estudio SP-2C, 1<sup>a</sup> etapa mediante TLC preparativa, eluyente3 - 1:1) con un 1 % de rendimiento global para 6-bromo-3,9-dimetil-5-(*o*-tolil)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona junto con 3,9-dimetil-5-(*o*-tolil)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona con un 0,5 % de rendimiento global.

- 35 Intermedio 7-hidroxi-8-metil-4-(2-metilfenil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**I1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2,08 (3H, s, Me), 2,34 (3H, s, Me), 6,23 (1H, s, Ar-H), 6,68 (1H, d, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,15 (1H, d, Ar-H), 7,26-7,40 (3H, m, Ar-H).

Intermedio 3,6-dibromo-7-hidroxi-8-metil-4-(2-metilfenil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**m1**, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 6,96 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,31-7,46 (4H, m, Ar-H y OH), 9,24 (1H, br s, NH).

- 40 Intermedio 3,6-dibromo-8-metil-4-(2-metilfenil)-7-(2-oxopropoxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,50 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,33-7,47 (3H, m, Ar-H), 10,07 (1H, br s, NH).

Compuesto base, ejemplo **28**: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,08 (3H, d, Me), 2,09 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,48 (4H, m, Ar-H), 9,08 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 381,75.

- 45 Compuesto base, ejemplo **29**: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,14 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,49 (1H, s, Ar-H), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,45 (5H, m, Ar-H), 8,99 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 303,92.

#### Ejemplo 30: 5-(2-fluorofenil)-3,6,9-trimetilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

- 50 El compuesto base se sintetizó a partir de etil 3-(2-fluorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 3-amino-*o*-cresol (8,0 mmol) en función de SP-3A (cromatografía en columna, eluyente2 - 95:5), SP-3B y SP-2C (purificación mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5, seguido de TLC preparativa, eluyente2 - 95:5 seguido de HPLC preparativa), con un rendimiento global del 4 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,86 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me),

6,84 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,41-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 11,13 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 322,05.

#### Ejemplo 31: 3,6,9-trimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

5 El compuesto base se sintetizó a partir de 3-amino-o-cresol (6,5 mmol) y etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato en función de SP-3 (SP-3A: cromatografía en columna, eluyente2 - 95:5; SP-3C, 2<sup>a</sup> etapa: TLC preparativa, eluyente2 - 95:5) con un rendimiento global del 10 %.

Intermedio 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-1,2-dihidroquinolin-2-ona (**12**, esquema 4): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1,78 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 6,56 (1H, d, Ar-H), 6,62 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,43-7,56 (3H, m, Ar-H), 9,82 (1H, br s, NH, OH), 10,68 (1H, br, s, OH o NH).

10 Compuesto base: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1,83 (3H, s, Me), 2,00 (3H, d, Me), 2,59 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H), 11,03 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 304,18.

15 Como alternativa, la 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-1,2-dihidroquinolin-2-ona resultante de la etapa SP-3B puede convertirse en el compuesto base en función de SP-2C (el producto se cristalizó repetidamente a partir de MeOH, el licor madre se purificó mediante TLC preparativa, eluyente3 - 9:1) con un rendimiento global del 6 % basado en 3-amino-o-cresol (véase el esquema 4).

#### Ejemplo 32: 3,8,9-trimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

20 El compuesto base se sintetizó a partir de 3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona (subproducto de la síntesis del ejemplo **26**; 0,1 mmol) en función de SP-4 con un 11 % del rendimiento junto con un 45 % de subproducto 7-metoxi-3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolina.

Compuesto base (**n2**, R<sup>2</sup> = H, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,92 (3H, s, NMe), 6,57 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,53 (7H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 304,16.

25 Subproducto del éter de lactima 7-metoxi-3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolina (**o**, R<sup>2</sup> = H, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,20 (3H, d, Me), 2,90 (3H, s, Me), 4,15 (3H, s, OMe), 6,81 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,55 (6H, m, Ar-H), 7,66 (1H, m, Ar-H).

#### Ejemplo 33: 6-bromo-3,8,9-trimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

El compuesto base se sintetizó a partir del ejemplo **26** (0,1 mmol) en función de SP-4 con un 3 % de rendimiento con un 33 % de subproducto 6-bromo-7-metoxi-3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolina.

30 Compuesto base (**n2**, R<sup>2</sup> = Br, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 4,00 (3H, s, NMe), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 381,80.

Subproducto del éter de lactima 6-bromo-7-metoxi-3,9-dimetil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolina (**o**, R<sup>2</sup> = Br, esquema 3): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,89 (3H, s, Me), 4,23 (3H, s, OMe), 7,20 (1H, s, Ar-H), 7,29-7,34 (2H, m, Ar-H), 7,47 (1H, m, Ar-H), 7,50-7,60 (3H, m, Ar-H).

#### 35 Ejemplo 34: 3,6,8,9-tetrametil-5-fenilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona

40 Síntesis de 2-metil-3-(metilamino)fenol según US2004/0127747, ejemplo 3 (véase el esquema 4, conversión de **k1** en **k2**): el 3-amino-o-cresol (4,1 mmol, 1,0 eq.) y la zeolita Y de sodio (125 mg/mmol; de Sigma-Aldrich, número de pedido 334448) se suspendieron en carbonato de dimetilo (5 mL/mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *en vacío*. El producto crudo se utilizó para su posterior transformación sin purificación.

El compuesto base se sintetizó a partir de 2-metil-3-(metilamino)fenol (6,5 mmol) y etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato en función de SP-3 (SP-3A: cromatografía en columna, eluyente2 - 95:5; SP-3C, 1<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 1 h, TLC preparativa, eluyente3 - 1:1; SP-3C, 2<sup>a</sup> etapa: purificación mediante TLC preparativa, eluyente3 - 1:1), rendimiento global del 4 %.

45 Intermedio 6-bromo-1,3,8-trimetil-4-fenil-7-(prop-2-en-1-iloxi)-1,2-dihidroquinolin-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,79 (3H, s, NMe), 4,50 (2H, dt, CH<sub>2</sub>), 5,30 (1H, dq, alqueni-CH<sub>2</sub>), 5,45 (1H, dq, alqueni-CH<sub>2</sub>), 6,16 (1H, ddt, alqueni-CH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,14-7,19 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,54 (3H, m, Ar-H).

50 Compuesto base: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,98 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,25 (2H, m, Ar-H), 7,38 (1H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 318,10.

**Ejemplo 35: 3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona**

El material de partida 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se sintetizó como se describe anteriormente (intermedio en la síntesis del ejemplo 9), 79 % de rendimiento después de SP-1A (4,0 a 8,0 mmol; el producto crudo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a eluyente2 - 95:5).

- 5 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (1,88 mmol) se bromó en función de SP-3B para obtener 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona con un 64 % de rendimiento (al purificarse mediante TLC preparativa, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,43 (3H, s, Me), 5,87 (1H, br s, OH), 6,94 (1H, s, Ar-H), 7,17-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,57 (3H, m, Ar-H).

- 10 El compuesto base se sintetizó a partir de 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (1,0 mmol) en función de SP-5A y SP-5C (purificación, cada uno, mediante TLC preparativa, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) con un rendimiento global del 16 % (véase el esquema 5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,61 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 306,09.

**Ejemplo 36: 3,6,9-trimetil-5-fenilisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-ona**

- 15 La síntesis de 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona se describe como intermedio en la síntesis del ejemplo 31, resultante de la reacción SP-3A (20-70 mmol) y SP-3B (0,4-14 mmol) con un 33 % de rendimiento.

El compuesto base se sintetizó a partir de 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona (0,9 mmol) en función de SP-5A y SP-5C (purificación, cada uno, mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5) con un rendimiento global del 8 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1,84 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,64 (3H, m, Ar-H), 11,24 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 305,05.

- 20 **Ejemplo 37: 6,9-dimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona (véase el esquema 7)**

La síntesis del material de partida 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se describe anteriormente como un intermedio en la síntesis del compuesto e1 en el esquema 2, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, que se obtuvo con un 75 % de rendimiento a partir del benzoilacetato de etilo y de 2-metilresorcinol después de SP-1A (50 mmol).

- 25 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (c2) (2,0 mmol) se disolvió en dioxano (5 mL/mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,1 eq.), cloruro de dimetilcarbamoil (1,2 eq.) y trietilamina (2,0 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con dioxano y el filtrado se concentró *en vacio*. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,34 (3H, s, Me), 3,40 y 3,48 (cada 3H, s, NMe<sub>2</sub>), 6,35 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, d, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (3H, m, Ar-H).

- 30 El O-(8-metil-2-oxo-4-fenil-2H-cromen-7-il) dimetilcarbamoato (v) resultante se disolvió en éter de difenilo (5 mL/mmol) y se agitó a 250 °C bajo radiación por microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de cromatografía flash (éter de petróleo a eluyente3, 2:1) para obtener S-(8-metil-2-oxo-4-fenil-2H-cromeno-7-il)dimetilcarbamoato con un 83 % de rendimiento en dos etapas. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,60 (3H, s, Me), 3,09 (6H, br s, NMe<sub>2</sub>), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,30 (1H, d, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,53 (3H, m, Ar-H).

El S-(8-metil-2-oxo-4-fenil-2H-cromeno-7-il)dimetilcarbamoato se disolvió en MeOH (20 mL/mmol). Se añadió 2 M NaOH ac. (6 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche, tras lo cual se dividió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl. La extracción con Et<sub>2</sub>O, el secado de la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y la eliminación del disolvente dieron como resultado 7-mercapto-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona cruda (w).

- 40 7-mercapto-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (w) se convirtió en el compuesto base con cloroacetona (d2) (2,6 eq.) en función de SP-1B-1. El producto se precipitó, se filtró, se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendimiento en 3 etapas (con referencia a S-(8-metil-2-oxo-4-fenil-2H-cromeno-7-il) dimetilcarbamoato): 8 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,32 (3H, d, Me), 2,70 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (5H, m, Ar-H), 7,60 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 306,85.

- 45 **Ejemplo 38: 2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona (véase el esquema 7)**

La síntesis del material de partida 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se describe anteriormente como un intermedio en el compuesto de síntesis e1 en el esquema 2, 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, que se obtuvo con un 75 % de rendimiento a partir del benzoilacetato de etilo y 2-metilresorcinol después de SP-1A (50 mmol).

- 50 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (c2) (4,8 mmol; 1,0 eq.) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (1,9 mL/mmol). Al enfriarse a -20 °C, se añadió lentamente una mezcla de 1:3 (v/v) de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado (0,3 mL/mmol) durante 30 min. La agitación continuó a -20 °C durante 10 min. La mezcla se vertió sobre hielo. La suspensión resultante (al descongelar el hielo) se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y el producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente3 - 2:1) para

obtener 7-hidroxi-8-metil-6-nitro-4-fenil-2H-cromeno-2-ona con un 33 % de rendimiento.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,45$  (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,56-7,59 (3H, m, Ar-H), 8,18 (1H, s, Ar-H), 11,20 (1H, s, OH).

5 La reducción del grupo nitro se logró en un autoclave: 7-hidroxi-8-metil-6-nitro-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (1,5 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeOH (7,5 mL/mmol). Se añadió Pd/C (10 % sobre carbono; 0,05 eq. Pd) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar) a temperatura ambiente durante 90 min. La suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE (tamaño del poro: 0,45  $\mu\text{m}$ ), y el filtrado se concentró y secó en alto vacío para obtener 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona cruda (**y**) con un rendimiento del 88 %.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,29$  (3H, s, Me), 4,42 (3H, br s, OH/NH<sub>2</sub>), 6,09 (1H, s, Ar-H), 6,60 (1H, s, Ar-H), 7,31-7,36 (2H, m, Ar-H), 7,39-7,43 (3H, m, Ar-H).

10 La 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona cruda (**y**) (1,2 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (2,5 mL/mmol), y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,15 eq.) y 1,1,1-trimetoxietano (1,7 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 90 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó en alto vacío. El compuesto base 2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona (**z**) se obtuvo en un 15 % al purificarse mediante TLC preparativa (eluyente 3 - 4:1).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,64$  (3H, s, Me), 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (HPLC/MS): 291,83.

15 **Ejemplo 39:** se sintetizó 4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona. 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona en crudo como se describe en el ejemplo 38. Se realizó una ciclización para obtener 2-(bromometil)-4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona por analogía a Tetrahedron 2010, 66, 8189: a una mezcla de 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (1,0 mmol, 1,0 eq.) en ácido polifosfórico (40 eq.) se añadió ácido bromoacético (1,15 eq.). La mezcla se removió a 130 °C durante la noche. Tras añadir agua (40 ml), la pasta se agitó a 60 °C durante 30 minutos y se volvió a enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron *en vacío* para obtener 2-(bromometil)-4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona en crudo con un rendimiento del 50 %.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,67$  (3H, s, Me), 4,58 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,66 (1H, s, Ar-H).

20 Se suspendió 2-(bromometil)-4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona (0,3 mmol, 1,0 eq.) y yoduro de potasio (0,1 eq.) en THF (2 mL/mmol). Tras añadir metilamina (2 M en THF; 1,2 eq.), la mezcla se agitó a 65 °C durante 90 min. Al enfriarse, la mezcla se dividió entre EtOAc y 2 N NaOH ac. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron *en vacío*. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativas repetidas (la primera, eluyente 2 - 95:5; la segunda, eluyente 3 - 1:2) para obtener el compuesto base con un 4 % de rendimiento.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,65$  (3H, s, NMe), 2,67 (3H, s, Me), 4,20 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,38 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (HPLC/MS): 321,17.

#### **Ejemplo 40: 5-(2-clorofenil)-3,6,9-trimetilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

35 El compuesto base se sintetizó a partir de metil 3-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato y 3-amino-*o*-cresol (8,1 mmol) en función de SP-3A (cromatografía en columna, eluyente 2 - 95:5), SP-3B y SP-2C (purificación mediante TLC preparativa, 1ª etapa: eluyente 2 - 95:5; 2ª etapa: eluyente 2 - 95:5, seguido de HPLC preparativa) con un rendimiento global del 4%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 1,80$  (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,70 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H), 7,69-7,73 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H), 11,12 (1H, br s, NH);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (HPLC/MS): 338,02.

#### **Ejemplo 41: 3-ciclopropil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

La síntesis del material de partida 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se describe anteriormente como un intermedio en la síntesis del compuesto **e1** en el esquema 2, que se obtuvo con un 75 % de rendimiento a partir de benzoilacetato de etilo y 2-metilresorcinol según SP-1A (50 mmol).

45 Comenzando con 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (0,4 mmol), el compuesto base se sintetizó con un 34 % de rendimiento después de SP-1B-2 usando 2,6 eq. 2-bromo-1-ciclopropilantona (tiempo de reacción: 3 h) (tras la extracción, el producto final se cristalizó a partir de metanol).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,60$  (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0,87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,71 (1H, m<sub>c</sub>, CH), 2,61 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,57 (6H, m, Ar-H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (HPLC/MS): 317,05.

#### **Ejemplo 42: 3-ciclopropil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

50 Este compuesto se sintetizó a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato y 2-metilresorcinol con un 12 % de rendimiento en función de SP-1A (4,2 mmol; el producto crudo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a eluyente 2 - 95:5), seguido de SP-1B-2 utilizando 2-bromo-1-ciclopropilantona (2,6 eq.; paso de tiempo de reacción 1 = 75 min; paso de tiempo de reacción 2 = 45 min) (TLC preparativa, eluyente 1 - 7:3:0.1).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,54$  (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0,81 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,63 (1H, m<sub>c</sub>, CH), 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (3H, m, Ar-H), 7,48-7,60 (3H, m, Ar-H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (HPLC/MS): 331,03.

**Ejemplo 43: 3,6,9-trimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona**

El material de partida 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se sintetizó como se describe anteriormente (intermedio en síntesis del ejemplo 9) con un rendimiento del 79 % después de SP-1A (4,0 a 8,0 mmol; el producto crudo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 6,67 (1H, d, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,55 (3H, m, Ar-H).

Otras transformaciones para obtener el compuesto base por analogía al ejemplo 37, comenzando con 4,0 mmol 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (**c2**, véase el esquema 7):

- etapa1: TLC preparativa adicional (eluyente2 - 95:5), O-(3,8-dimetil-2-oxo-4-fenil-2H-cromeno-7-il) dimetilcarbamotioato (**v**) con un 63 % de rendimiento; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 3,43 y 3,49 (cada 3H, s, NMe<sub>2</sub>), 6,87 (1H, d, Ar-H), 6,91 (1H, d, Ar-H), 7,24-7,29 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H).
- etapa 2: S-(3,8-dimetil-2-oxo-4-fenil-2H-cromeno-7-il) dimetilcarbamotionato con un 85 % de rendimiento; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,08 (6H, br s, NMe<sub>2</sub>), 6,83 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,29 (3H, m, Ar-H), 7,47-7,55 (3H, m, Ar-H).
- etapa 3: TLC preparativa adicional (eluyente2 - 98:2), 7-mercapto-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (**w**) con un rendimiento del 42 %.
- Etapa 4: la conversión de 7-mercapto-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona en el compuesto base se logró usando cloroacetona (**d2**) (2,6 eq.) en función de SP-1B-1. El producto se precipitó, se filtró y se purificó mediante TLC preparativa (eluyente1 - 4:6:0.1). Rendimiento: 10 %.

Intermedio 3,8-dimetil-7-[(2-oxopropil)sulfanil]-4-fenil-2H-cromeno-2-ona: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 3,69 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,76 (1H, d, Ar-H), 6,96 (1H, d, Ar-H), 7,16-7,20 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,53 (3H, m, Ar-H).

Compuesto base: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,23 (3H, d, Me), 2,68 (3H, s, Me), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 321,06.

**Ejemplo 44: 3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de metil 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato y 2-metilresorcinol con un 16 % de rendimiento en función de SP-1A (0,64 mmol), seguido de SP-1B-2 utilizando cloroacetona (**d2**) (TLC preparativa, eluyente1 - 10:6:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,24 (1H, s, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,52 (1H, ddd, Ar-H), 7,83 (1H, dt, Ar-H), 8,76 (1H, d, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 292,04.

**Ejemplo 45: 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo**

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (ejemplo 9, 8,0 mmol) se 2-bromó en función del protocolo de bromación descrito para el esquema 2 (conversión de **e2** en **f2**), produciendo un 98 % de 2-bromo-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona después de la purificación mediante TLC preparativa (eluyente2 - 99:1). Este último (0,39 mmol) se convirtió en el compuesto base en función del procedimiento descrito en el ejemplo 13 (purificación por medio de TLC preparativas posteriores, eluyente2 - 98:2, a continuación eluyente3 - 9:1) con un rendimiento del 6 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,30 (3H, s, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 330,05.

**Ejemplo 46: 2-((dimetilamino)metil)-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona (ejemplo 9, 2,3 mmol) se 2-clorometiló en función del protocolo de clorometilación descrito para el esquema 2 (conversión de **e2** en **h2**), lo que dio como resultado un 73 % de 2-(clorometil)-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, tras la recristalización del precipitado a partir de metanol. Este último (0,39 mmol) se convirtió en el compuesto base en función del procedimiento descrito en el ejemplo 15 (purificación mediante TLC preparativas repetidas, eluyente2 - 95:5, a continuación eluyente3 - 9:1) con un 18 % de rendimiento. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,07 (3H, s, Me), 2,30 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 2,62 (3H, s, Me), 3,57 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,82 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 361,97.

**Ejemplo 47: 4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona**

Se sintetizó 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona como se describe en el ejemplo 38 (véase el esquema 7). La ciclización para obtener el compuesto base se logró con un 33 % de rendimiento: Se disolvió 6-amino-7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (**y**) (0,58 mmol; 1.0 eq.) en DMF (1,5 mL) y se añadió *p*-toluenosulfonato

de piridinio (0,15 eq.) y ortoformato de trimetilo (1,7 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 90 min. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo se secó *en vacío* y se purificó por medio de TLC preparativas consecutivas (la primera: eluyente2 - 95:5; la segunda: eluyente1 - 10:9:1). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, s, Ar-H), 8,12 (1H, s, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 278,05.

#### Ejemplo 48: 2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona

La síntesis del material de partida 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se describe anteriormente como intermedio en la síntesis del ejemplo 9, que se obtuvo con un 79 % de rendimiento después del SP-1A (4,0 a 8,0 mmol; el producto crudo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a eluyente2 - 95:5). Las etapas siguientes se realizaron por analogía al procedimiento sintético descrito en el ejemplo 38 (véase el esquema 7):

1. a) 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (**c2**) (4,5 mmol) se nitrosiló para obtener 7-hidroxi-3,8-dimetil-6-nitro-4-fenil-2H-cromeno-2-ona con un 24 % de rendimiento;
2. b) El grupo 6-nitro se redujo para obtener 6-amino-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona (y utilizando 0,1 eq. Pd], tiempo de reacción 16 h. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente2 - 95:5); rendimiento: 33 %;
3. c) La ciclización con 1,1,1-trimetoxietano dio como resultado el compuesto base con un rendimiento del 23 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 306,06.

#### Ejemplo 49: 3,6,8-trimetil-5-fenilfuro[2,3-b][1,8]naftiridin-7(8H)-ona

A una solución de 2-metoxi-6-metilaminopiridina (20 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,75 ml/mmol), se añadió N,N-diisopropilamina (1,5 eq.) a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de propionilo (1,5 eq.) en tetrahidrofurano (0,75 ml/mmol) en 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se dividió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la fase acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y concentraron *en vacío*. El residuo crudo se purificó mediante destilación al vacío Kugelrohr («tubo esférico») (punto de ebullición: 180 °C a 5 mbar) para obtener N-(6-metoxipiridin-2-il)-N-metilpropanamida como aceite amarillo con un 88 % de rendimiento; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0,99 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 2,33 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 3,24 (3H, s, NMe), 3,83 (3H, s, OMe), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,04 (1H, d, Ar-H), 7,77 (1H, t, Ar-H).

La solución de diisopropilamida de litio (1,2 eq., 1,6 M en THF) en THF seco (1,5 mL/mmol) se enfrió a -15 °C, N-(6-metoxipiridin-2-il)-N-metilpropanamida (15 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en THF seco (2 mL/mmol) y añadió gota a gota en los siguientes 3 minutos agitándose enérgicamente en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante otros 60 minutos a -15 °C. El etilbenzoato (1,2 eq.) se disolvió en THF (1,5 mL/mmol) y se añadió gota a gota en 15 minutos a -15 °C. Se dejó que la mezcla se calentara a t. a. en 3 h y se agitó a t. a. durante 15 h adicionales; después, se extrajo con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentró *en vacío*. El aceite de color rojo anaranjado resultante se cristalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo para obtener N-(6-metoxipiridin-2-il)-N,2-dimetil-3-oxo-3-fenilpropanamida como sólido amarillo pálido con un rendimiento del 36 %; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,45 (3H, d, Me), 3,33 (3H, s, NMe), 3,88 (3H, s, OMe), 4,63 (1H, q, CH), 6,62 (1H, d, Ar-H), 6,78 (1H, d, Ar-H), 7,39 (2H, tt, Ar-H), 7,51 (1H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, t, Ar-H), 7,86 (2H, dt, Ar-H).

N-(6-metoxipiridin-2-il)-N,2-dimetil-3-oxo-3-fenilpropanamida (5,2 mmol) se cicló en un 86 % a 7-metoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona en función de SP-3A, 2ª etapa: tiempo de reacción 7 h; la reacción se neutralizó añadiendo gota a gota la mezcla al agua helada. El precipitado resultante se filtró y lavó con NaHCO<sub>3</sub> (5 %) ac., disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 y filtró de nuevo. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró *en vacío*; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,01 (3H, s, Me), 3,90 (3H, s, NMe), 4,04 (3H, s, OMe), 6,47 (1H, d, Ar-H), 7,20 (2H, dt, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,40-7,54 (3H, m, Ar-H).

La 7-metoxi-1,3-dimetil-4-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-2-ona (4,3 mmol, 1,0 eq.) se suspendió en HBr ac. (37 %; 5 mL/mmol) y enfrió a 0 °C. Se añadió bromo (1,1 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 2 h a 100 °C, y a continuación se enfrió a t. a. El precipitado resultante se filtró y lavó con pequeñas cantidades de MeOH para obtener 6-bromo-7-hidroxi-1,3-dimetil-4-fenil-1,8-naftiridina-2(1H) como sólido naranja pálido con un rendimiento del 93 %; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,85 (3H, s, Me), 3,70 (3H, s, NMe), 7,28 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, dt, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H).

6-bromo-7-hidroxi-1,3-dimetil-4-fenil-1,8-naftiridina-2(1H)-ona se convirtió en el compuesto base después de SP-2C (3,5 mmol; 2ª etapa: tiempo de reacción 2 h, purificación final mediante cromatografía en columna, acetato de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etilo - 7:3) con un rendimiento del 51 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,04 (3H, s, Me), 2,12 (3H, m, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 305,05.

**Ejemplo 50: 3,9-dimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona**

El material de partida 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona se sintetizó como se describe anteriormente (intermedio en la síntesis del compuesto **e1**, esquema 2), obtenido con un rendimiento del 75 % de rendimiento a partir de benzoilacetato de etilo y 2-metilresorcinol según SP-1A (50 mmol).

- 5 Se logró una transformación adicional de 7-hidroxi-8-metil-4-fenil-2H-cromeno-2-ona en el compuesto base con un 16 % de rendimiento en función de SP-5B (2,0 mmol; TLC preparativa, eluyente2 - 100:1) y SP-5C (TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,35 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, s, Ar-H), 7,54-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 292,01.

**Ejemplo 51: 3,9-dimetil-5-fenilisoxazol[4,5-g]quinolin-7(8H)-ona**

- 10 La síntesis del material de partida 7-hidroxi-8-metil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona se logró con un rendimiento del 57 % en función de SP-3A (16,2 mmol; purificación final mediante el lavado del sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a partir de 3-amino-o-cresol y etil 2-metil-3-oxo-3-fenil-propanoato.

- 15 Se logró una transformación adicional de 7-hidroxi-8-metil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona en el compuesto base con un 14 % de rendimiento en función de SP-5B (1,6 mmol; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5) y SP-5C (TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,72 (3H, s, Me), 6,64 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,60 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H), 10,01 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 291,06.

**Ejemplo 52: 3,6,8,9-tetrametil-5-fenilisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-ona**

El material de partida 7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona se sintetizó como se describe anteriormente (intermedio en el ejemplo **34**), con un rendimiento del 37 % después de SP-3A (4,37 mmol).

- 20 Transformación adicional de 7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-fenilquinolin-2(1H)-ona en el compuesto base en función de SP-5B, rendimiento del 25 % (0,9 mmol; TLC preparativa 1<sup>a</sup> etapa eluyente2 - 95:5; 2<sup>a</sup> etapa eluyente3 - 1:1) y SP-5C HPLC prep.). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,87 (3H, s, Me), 3,94 (3H, s, NMe), 7,10 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 318,94.

**Ejemplo 53: 3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato y 2-metilresorcinol con un rendimiento del 43 % en función de SP-1A (8,1 mmol; compuesto precipitado tras la concentración de las etapas orgánicas de la extracción), seguido de SP-1B-2 usando 2,6 eq. cloroacetona (**d2**) (paso de tiempo de reacción 1 = 2 h, etapa 2 = 1 h; tiempo de reacción TLC preparativa, eluyente2 - 95:5, recristalización a partir de EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,79 (1H, s, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,54 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,58 (1H, dd, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 306,00.

**Ejemplo 54: 3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

- 35 El bloque de construcción 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se sintetizó a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato y 3-amino-o-cresol con un rendimiento del 95 % en función de SP-3A (8,1 mmol); el calentamiento en la *trans*-decalina ya resultó en una ciclización casi completa de la unidad de lactama. Para lograr una conversión completa, el calentamiento en TFA se aplicó en función de SP-3A, 2<sup>a</sup> etapa; tras la eliminación de TFA, el residuo aceitoso se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se destruyó añadiendo éter dietílico.

La bromación de 7-hidroxi-3,8-dimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se logró en función de SP-3B con un rendimiento del 65 % (2,8 mmol): al neutralizar y diluir con agua, la 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se precipitó y usó, por ejemplo, después de lavarla con pequeñas cantidades de MeOH y secarla *en vacío*.

- 40 La 6-bromo-7-hidroxi-3,8-dimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se convirtió en el compuesto base con un rendimiento del 11 % a través de SP-3C (0,72 mmol; 2<sup>a</sup> etapa: purificación mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,53 (1H, ddd, Ar-H), 7,65 (1H, dt, Ar-H), 8,57 (1H, d, Ar-H), 8,79 (1H, dd, Ar-H), 9,20 (1H, br s, NH); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 305,00.

**Ejemplo 55: 3,6,8,9-tetrametil-5-(piridin-3-il)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

Para la síntesis del bloque de construcción 2-metil-3-(metilamino)fenol, véase el ejemplo **34**.

- 50 El bloque de construcción 7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se sintetizó a partir de etil 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato y 2-metil-3-(metilamino)fenol con un rendimiento del 55 % en función de SP-3A (4,0 mmol); el calentamiento en la *trans*-decalina resultó en una ciclización (casi) completa de la unidad de lactama. Si todavía hubo presentes pequeñas cantidades de N-(3-hidroxi-2-metilfenil)-N,2-dimetil-3-oxo-3-(piridin-3-il)-

propanamida, estas se convirtieron en el producto deseado calentándolas en TFA de acuerdo con SP-3A, 2.<sup>a</sup> etapa; tras la eliminación del TFA, el residuo oleoso se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 y se destruyó añadiendo éter dietílico.

La bromación de 7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se logró en función de SP-3B con un rendimiento del 76 % (1,7 mmol): al neutralizar y diluir con agua, se extrajo 6-bromo-7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona con acetato de etilo. Este producto se utilizó como tal sin etapas de purificación adicionales.

La 6-bromo-7-hydroxy-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se convirtió en el compuesto base con un rendimiento del 6 % siguiendo SP-2C (0,70 mmol; purificación después de 1.<sup>a</sup> etapa mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5; purificación final mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,85 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,54 (1H, dd, Ar-H), 8,78 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 319,11.

#### **Ejemplo 56: 3,6,8,9-tetrametil-5-(piridin-3-il)isoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-ona**

La síntesis del bloque de construcción 6-bromo-7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se describe en el ejemplo 55. La 6-bromo-7-hidroxi-1,3,8-trimetil-4-(piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona se convirtió en el compuesto base con un rendimiento del 8 % siguiendo SP-5A (0,70 mmol; purificación mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5) y SP-5C (purificación mediante HPLC preparativa). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,88 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H), 7,68 (1H, dt, Ar-H), 8,55 (1H, s, Ar-H), 8,81 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 320,01.

#### **Ejemplo 57: 3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de metil 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanoato y 2-metilresorcinol con un rendimiento del 41 % siguiendo SP-1A (0,41 mmol), seguido de SP-1B-1 usando cloroacetona (**d2**). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,43 (1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,50 (1H, ddd, Ar-H), 7,53 (1H, s, Ar-H), 7,61 (1H, d, Ar-H), 7,94 (1H, td, Ar-H), 8,82 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 292,06.

#### **Ejemplo 58: 3,9-dimetil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

Este compuesto se sintetizó a partir de etil 3-oxo-3-(o-tolil)propanoato y 2-metilresorcinol con un rendimiento del 7 % en función de SP-1A (4,0 mmol; TLC preparativa eluyente2 - 95:5), seguido de SP-1B-2 usando 2,6 eq. cloroacetona (**d2**) (paso de tiempo de reacción 1 = 1 h, etapa 2 = 1 h; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 2,06 (3H, d, Me), 2,13 (3H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, dd, Ar-H), 7,38 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, dd, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,88 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 305,3.

#### **Ejemplo 59: 3,6,8,9-tetrametil-5-(o-tolil)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

Para la síntesis del bloque de construcción 2-metil-3-(metilamino)fenol, véase el ejemplo 34.

El compuesto base se sintetizó a partir de 2-metil-3-(metilamino)fenol (0,5 mmol) y metil 2-metil-3-(o-tolil)-3-oxopropanoato en función de SP-3 (SP-3A, 1.<sup>a</sup> etapa: calentamiento a 170 °C durante 2,5 h bajo radiación por microondas; SP-3A, 2.<sup>a</sup> etapa: calentamiento a 150 °C durante 1 h bajo radiación por microondas; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5; SP-3C, 1.<sup>a</sup> etapa: calentamiento a 100 °C durante 1 h bajo radiación por microondas, división entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; SP-3C, 2.<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 1 h, purificación mediante TLC preparativa, eluyente2 - 95:5), rendimiento global del 4 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,92 (3H, s, Me), 2,02 (3H, s, Me), 2,06 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 6,87 (1H, s, Ar-H), 7,07 (1H, d, Ar-H), 7,29-7,42 (4H, m, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 332,3.

#### **Ejemplo 60: 5-(2-clorofenil)-3,6,8,9-tetrametilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

Para la síntesis del bloque de construcción 2-metil-3-(metilamino)fenol, véase el ejemplo 34.

El compuesto base se sintetizó a partir de 2-metil-3-(metilamino)fenol (3,3 mmol) y metil 3-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato en función de SP-3 (SP-3A: TLC preparativa, eluyente2 - 95:5; SP-3C, 1.<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 2 h, partición entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; SP-3C, 2.<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 1 h, purificación mediante TLC preparativas consecutivas, eluyente3 - 3:2 y a continuación eluyente2 - 98:2), rendimiento global del 1 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,87 (3H, s, NMe), 6,75 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,61 (2H, m, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 352,3.

#### **Ejemplo 61: 5-(2-fluorofenil)-3,6,8,9-tetrametilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona**

Para la síntesis del bloque de construcción 2-metil-3-(metilamino)fenol, véase el ejemplo 34.

El compuesto base se sintetizó a partir de 2-metil-3-(metilamino)fenol (3,3 mmol) y etil 3-(2-fluorofenil)-2-metil-3-oxopropanoato en función de SP-3 (SP-3A: TLC preparativa, eluyente2 - 95:5; SP-3C, 1.<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 2 h, partición entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; SP-3C, 2.<sup>a</sup> etapa: tiempo de reacción 1 h, purificación mediante TLC preparativas

consecutivas, eluyente3 - 3:2 y a continuación eluyente2 - 98:2), rendimiento global del 1 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1,85 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,86 (3H, s, NMe), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,40-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, mC, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 336,3.

**Ejemplo 62: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metil-resorcinol con un rendimiento del 5 % en función de SP-1A (4,0 mmol; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5), seguido de SP-1B-2 usando 2,6 eq. cloroacetona (**d2**) (paso de tiempo de reacción 1 = 1 h, etapa 2 = 1 h; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1,83 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,83 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,73 (1H, dd, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,41 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 336,3.

**Ejemplo 63: 5-(4-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de metil 3-(4-metoxipiridin-3-il)-2-metil-3-oxopropanoato y 2-metil-resorcinol con rendimiento del 2 % en función de SP-1A (2,0 mmol; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5), seguido de SP-1B-2 usando 2,6 eq. cloroacetona (**d2**) (paso de tiempo de reacción 1 = 2 h, TLC preparativas consecutivas, eluyente3 - 3:2 a continuación eluyente2 - 95:5; etapa 2 = 1 h; TLC preparativa, eluyente2 - 95:5). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1,84 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,31 (1H, s, Ar-H), 8,67 (1H, d, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 336,2.

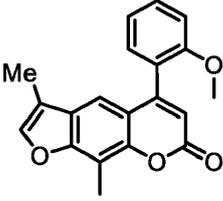
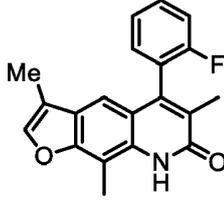
**Ejemplo 64: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,8,9-tetrametilfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-ona. Para la síntesis del bloque de construcción 2-metil-3-(metilamino)fenol, véase el ejemplo 34.**

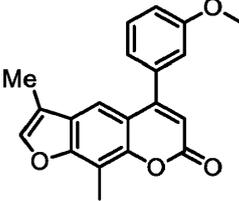
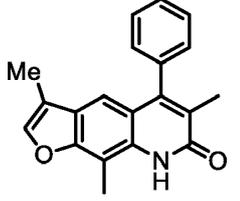
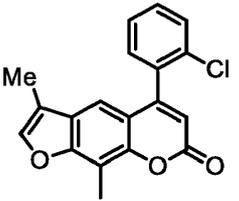
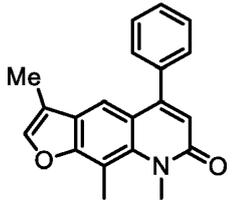
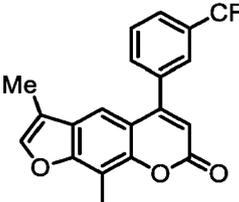
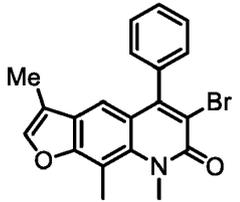
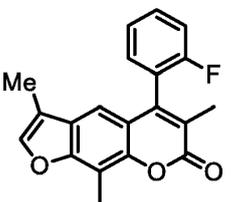
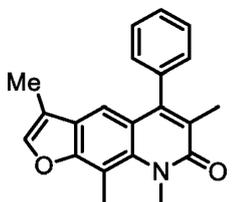
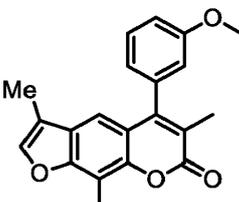
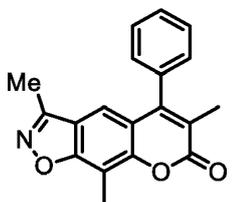
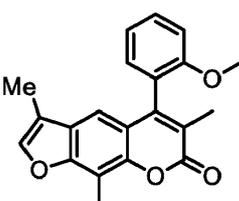
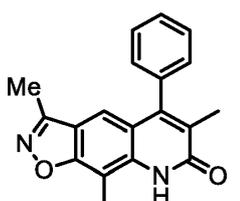
20 El compuesto base se sintetizó a partir de 2-metil-3-(metilamino)fenol (3,6 mmol) y metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-3-oxopropanoato en función de SP-3 (SP-3A: eluyente2 - 95:5; SP-3C, 1.º etapa: tiempo de reacción 2 h, partición entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; SP-3C, 2ª etapa: tiempo de reacción 1 h, purificación mediante TLC preparativa, eluyente3 - 3:2) rendimiento global del 1 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  = 1,80 (3H, s, Me), 2,03 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,78 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, NMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,21 (1H, dd, Ar-H), 7,64 (1H, dd, Ar-H), 7,78 (1H, d, Ar-H), 8,37 (1H, dd, Ar-H); [M+H]<sup>+</sup> (HPLC/MS): 349,3.

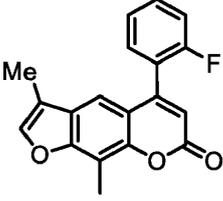
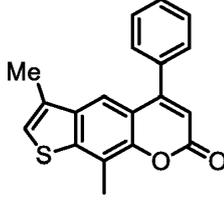
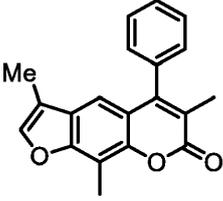
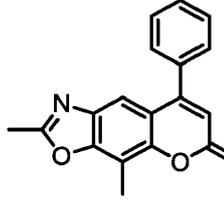
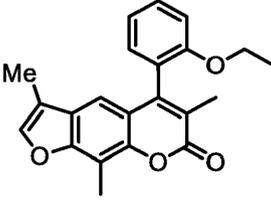
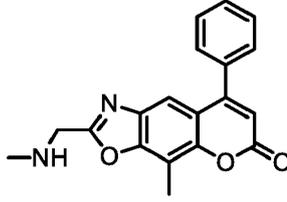
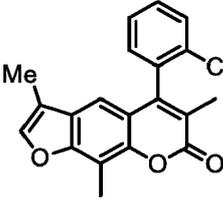
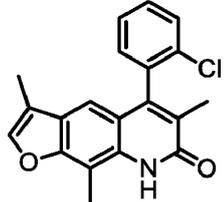
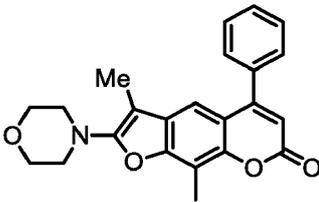
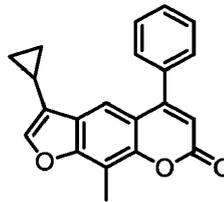
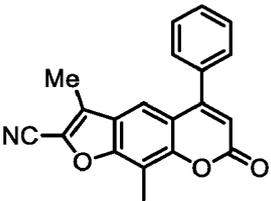
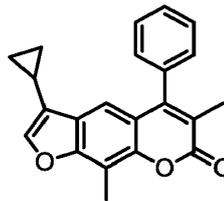
**Ensayo mediante técnica de pinzamiento zonal para actividad inhibitoria en Kv1.3**

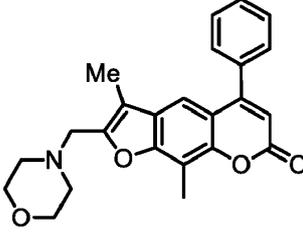
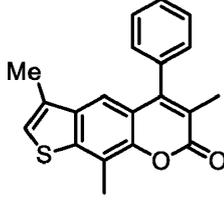
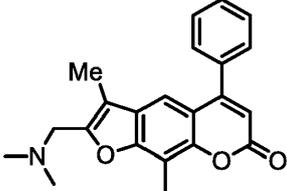
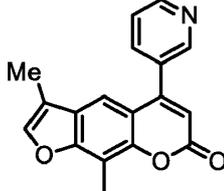
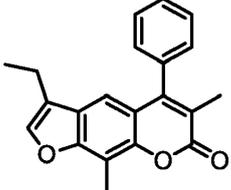
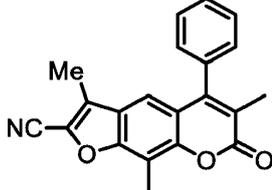
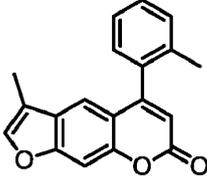
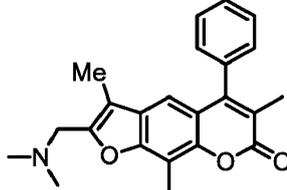
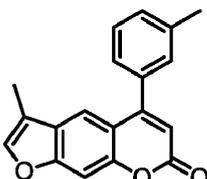
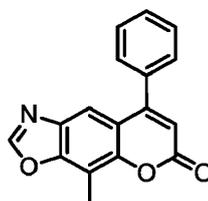
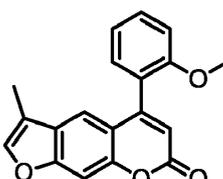
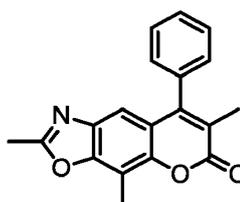
30 Para consultar una descripción de un ensayo mediante técnica de pinzamiento zonal de Kv1.3, véase Grissmer y col., Mol. Pharmacol. 1994, 45, 1227; se realizó un registro del pinzamiento zonal de membrana de células enteras con n  $\geq$  2 experimentos individuales en cada concentración compuesta utilizando diferentes células. Se determinaron tres o más concentraciones diferentes por curva de respuesta a la dosis. En la tabla 1 se muestra la IC<sub>50</sub> calculada a partir de estas.

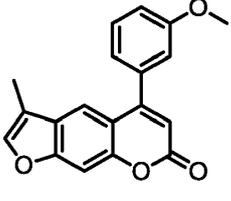
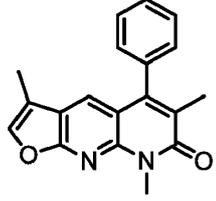
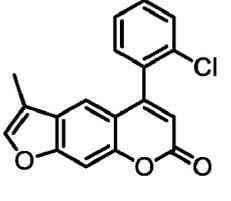
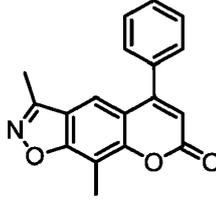
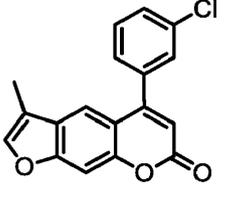
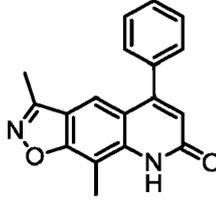
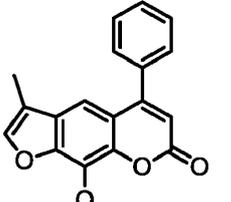
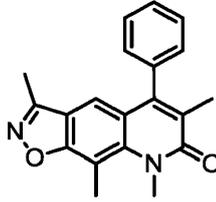
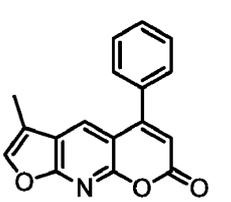
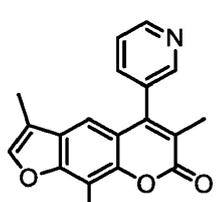
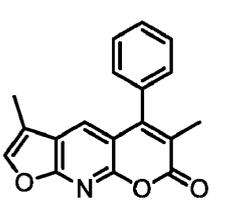
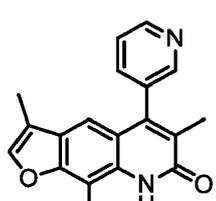
**Tabla 1: Intervalo de actividad de los compuestos específicos de la invención en Kv1.3**

Valores de IC <sub>50</sub> (Kv1.3) del pinzamiento zonal: + 1501-3000 nM; ++ = 501-1500 nM; +++ $\leq$ 500 nM					
Téngase en cuenta que los ejemplos 26-34, 36, 40, 49, 51, 52, 54-56, 59-61 y 64 no forman parte de la presente invención y se facilitan a modo ilustrativo.					
Ej	Estructura	IC <sub>50</sub>	Ex.	Estructura	IC <sub>50</sub>
1		+++	30		+++
2		+	31		+++

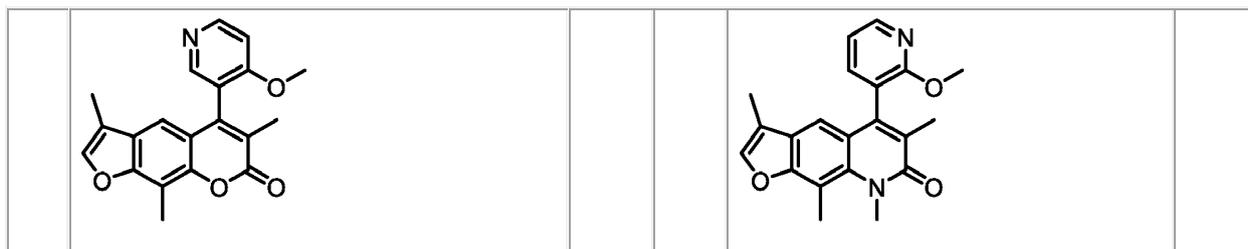
					
3		+	32		+
4		+	33		+++
5		+++	34		+++
6		++	35		++
7		+++	36		+++
8		+++	37		++

					
9		+++	38		++
10		+++	39		+
11		+++	40		+++
12		+	41		+++
13		+	42		++
14		+	43		+++

					
15		+	44		+
16		+++	45		+
17		++	46		+
18		++	47		+
19		++	48		++
20		++	49		+++

					
21		++	50		+
22		++	51		++
23		+	52		++
24		++	53		+++
25		+++	54		+++
26		+++	55		++

27		++	56		+
28		++	57		+
29		+	58		++
59		++	60		+++
61		+++	62		++
63		+	64		+



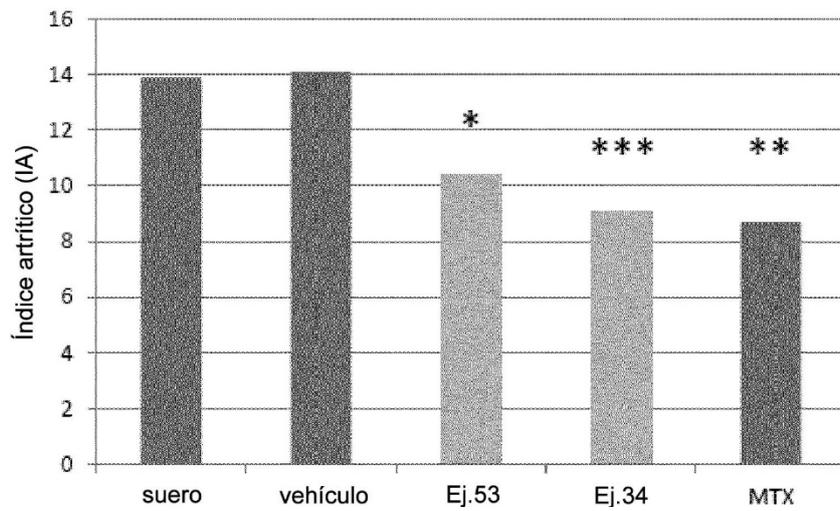
5 **Ensayo de proliferación de células T** (por analogía a Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299) Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes humanos sanos mediante centrifugación sobre un gradiente de densidad en una solución acuosa, compuesta por un polisacárido de alto peso molecular y diatrizonato sódico, y con una densidad de  $1,077 \pm 0,001$  (Ficoll-Hypaque de Sigma-Aldrich, Alemania; siguiendo las instrucciones del fabricante). Las PBMC purificadas se lavaron dos veces con PBS y volvieron a suspender en un medio de cultivo RPMI1640 (Gibco - Life Technologies) complementado con un 10 % de suero de ternera fetal inactivado por calor, 1,5 mM de L-glutamina, 100 U de penicilina/ml y 100 mg de estreptomina/ml (todos de PAA - GE Healthcare). Para la estimulación, las PBMC se sembraron en  $1 \times 10^5$  células/pocillo, se incubaron con TRAM-34 (5  $\mu$ M) y los compuestos de prueba durante 4 h y se activaron con 50 ng/ml de anti-CD3 (de eBioscience). Transcurridas 48 horas se midió la proliferación utilizando un ELISA de proliferación celular basado en BrdU según el manual. En la tabla 2 se muestra la  $IC_{50}$  calculada a partir de estas.

**Tabla 2: Intervalo de actividad de los compuestos específicos de la invención dentro del ensayo de células T**

$IC_{50}$ (incorporación de BrdU): + = 3,1-15,0 $\mu$ M; ++ = 1,3-3,0 $\mu$ M; +++ $\leq$ 1,2 $\mu$ M					
Téngase en cuenta que los ejemplos 26-34, 40, 49, 54 y 55 no forman parte de la presente invención y se facilitan a modo ilustrativo.					
Ejemplo	$IC_{50}$ (BrdU)	Ejemplo	$IC_{50}$ (BrdU)	Ejemplo	$IC_{50}$ (BrdU)
1	+	25	++	41	++
5	++	26	+++	43	++
7	++	30	++	49	+
9	+++	31	+++	53	++
10	+++	34	++	54	+
11	++	37	+	55	+
16	+++	40	+++		

15 **Modelo de artritis inducida por pristano (PIA):**

Se indujo artritis en ratas Dark Agouti hembra por inyección intradérmica de 150  $\mu$ L de pristano/rata en la base de la cola en el DAY0, de acuerdo con Vingsbo y col., Am. J. Pathol. 1996, 149, 1675. El tratamiento compuesto se inició el día 16 y continuó hasta el día 30, dosificándose el ejemplo **53** a 60 mg/kg, por vía oral, una vez al día, y el ejemplo **34** a 45 mg/kg, por vía oral, dos veces al día, cada uno en una formulación lipofílica. Como control positivo, el metotrexato (MTX) se dosificó por vía intraperitoneal, una vez al día, con 0,05 mg/kg, comenzando también el día 16. El desarrollo de la artritis se monitorizó diariamente mediante un sistema de puntuación macroscópica para las cuatro extremidades en una escala de 0 a 4 (0 = ningún efecto visible de artritis; 1 = edema o eritema de un dígito; 2 = edema o eritema de dos articulaciones; 3 = edema o eritema de más de dos articulaciones; 4 = artritis severa de toda la pata y los dedos, asociada con anquilosis y deformidad de la aquella), lo que resultó en un índice artrítico (IA) que refleja la suma de las puntuaciones de los 4 miembros por rata (IA máximo = 16). Ambos regímenes de tratamiento resultaron en una mejoría significativa de la artritis:

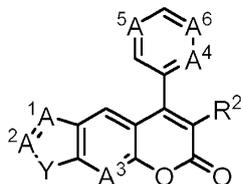


La inducción de la enfermedad en animales de control tratados con solución salina y vehículos alcanzó un IA máximo de 14, aproximadamente. El tratamiento con MTX resultó en una estabilización de la enfermedad de IA = 8,7 ( $p = 0,001$ ), aproximadamente. El tratamiento con el ejemplo 53 redujo el IA a alrededor de 10,4 ( $p = 0,01$ ) y, con el ejemplo 34, a alrededor de 9,1 ( $p < 0,001$ ).

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (II) o una sal o un solvente de la misma,



II

donde

- 5 A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>8</sup>;  
 A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>3</sup>;  
 A<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en N y C-R<sup>9</sup>;  
 A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>;
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo;  
 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo y (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino;  
 R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo y (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende opcionalmente, además del átomo de nitrógeno antes mencionado, otro grupo heteroatómico seleccionado del grupo que consiste en O y NR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, acetilo y formilo;
- 15 Y se selecciona del grupo que consiste en O y S;
- 20 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquilino, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocicloalquilo;  
 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi;  
 donde alquilo, alquenilo o alquilino se puede sustituir independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxi; y  
 Donde cicloalquilo o heterocicloalquilo se puede sustituir independientemente por uno o varios grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquenilo o (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquilino,
- 25 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:
- 3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,
- 30 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-(terc-butil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-(terc-butil)-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y  
 2-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona.
- 35
2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal o solvato de esta, donde  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, etoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, morfolinilo, morfolinometilo, N-metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y ciclopropilo; y

5 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y metoxi.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal o solvato de esta, donde

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, morfolinilo, morfolinometilo, N,N-dimetilaminometilo y ciano.

10

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 o una sal o solvato de esta.

donde

Y es S,

o

15 Y es O, y si Y es O, al menos uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 o una sal o solvato de esta, donde A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> es C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> es C-R<sup>9</sup>; e Y es O.

20 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 o una sal o solvato de esta, donde

se cumple al menos una de las siguientes condiciones:

1) R<sup>2</sup> es halógeno, o

2) R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y ciano,

25 3) A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 o una sal o solvato de esta, donde A<sup>4</sup> o A<sup>5</sup> o A<sup>6</sup> es N y los otros se seleccionan del grupo formado por N y C-R<sup>1</sup>.

30 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 o una sal o solvato de esta, donde

R<sup>8</sup> es metilo; R<sup>9</sup> es metilo; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metoxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y N-metilaminometilo.

35

9. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

5-(2-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,

- 5-(3-metoxifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-clorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-fluorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5 5-(3-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-metoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-fluorofenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-etoxifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 10 5-(2-clorofenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-2-morfolino-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo,  
 3,9-dimetil-2-(morfolinometil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 2-((dimetilamino)metil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 15 3-etil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-metil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-metil-5-(m-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-metoxifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 20 5-(2-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(3-clorofenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 9-metoxi-3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,  
 3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-ona,  
 25 3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,  
 6,9-dimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona,  
 2,4-dimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,  
 4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,  
 3-ciclopropil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 30 3-ciclopropil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,6,9-trimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]cromeno-2-ona,  
 3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-7-oxo-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-2-carbonitrilo,  
 2-((dimetilamino)metil)-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 35 4-metil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,  
 2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-cromeno[6,7-d]oxazol-6-ona,  
 3,9-dimetil-5-fenil-7H-cromeno[6,7-d]isoxazol-7-ona,

3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 3,9-dimetil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 5-(2-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona, y

5 5-(4-metoxipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]cromeno-7-ona,  
 o una sal o solvato de esta.

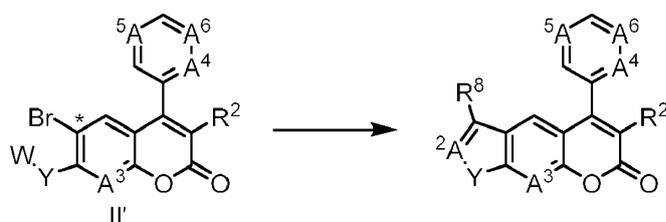
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 9 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 para usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas.

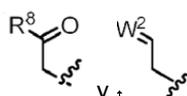
15 12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas.

13. El compuesto según la reivindicación 11 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, cuando dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante (Morbus Bechterew), enfermedad periodontal, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia renal crónica, fibrosis renal, uveítis, pars planitis, asma, pénfigo foliáceo, miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, dermatitis alérgica y dermatitis de contacto alérgica e irritativa, liquen plano, síndrome de Sjögren, reacción injerto contra huésped, reacción huésped contra injerto, rechazo de trasplante, enfermedad renal en fase terminal, rechazo de alotrasplante compuesto vascularizado, alopecia areata, enfermedad de reabsorción ósea inflamatoria, vasculitis asociada a autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, osteoartritis, enfermedades asociadas a la hiperplasia de la íntima, cáncer de mama, leucemia, adenocarcinoma de pulmón humano, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, osteosarcoma, neuroblastoma, cáncer de ovario y melanoma, trastornos neuroinflamatorios, neurodegeneración, trastornos neurocognitivos asociados al VIH-1 (HAND), estrés oxidativo inducido por microglías en la enfermedad de Alzheimer, obesidad y resistencia a la insulina, reestenosis/hiperplasia neointimal, aterosclerosis (enfermedad vascular arteriosclerótica o ASVD), síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo e hipertensión.

35 14. Un procedimiento para producir un compuesto según la fórmula II de la reivindicación 1 donde A<sup>1</sup> es C-R<sup>8</sup> y A<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH y N; y donde dicho procedimiento se **caracteriza por** la siguiente conversión:



donde A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup> e Y son como se han definido anteriormente;

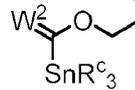


40 W se selecciona del grupo que consiste en CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, y

CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y dicho procedimiento comprende además la etapa de alquilación intramolecular mediada por metales de transición en la posición marcada con un asterisco en la fórmula II' recogida anteriormente;

o

W es hidrógeno y dicho procedimiento comprende además la acilación mediada por metales de transición en la



- 5 posición marcada con un asterisco en la fórmula II' anterior utilizando anteriormente y R<sup>c</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquenilo o (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquinilo; seguido de ciclación utilizando hidroxilamina.