SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-198817- -00000-0000
Fecha: 2014-09-09 14:15:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** COMPUESTOS PARA TRATAR LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/53

71. **SOLICITANTE** PTC THERAPEUTICS, INC. - F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO 100 Corporate Court, Middlesex Business CenterGrenzacherstrasse 124
South Plainfield, Estado de New Jersey, E.U.A. - CH-4070 Basilea, Suiza

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 2014 09 SET. 2014

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-198817- -00000-0000

Fecha: 2014-09-09 14:15:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

e radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**TIPO SE SOLICITUD**	[X] **Patente de invención**	[ ] **Patente de Modelo de Utilidad**
		[X] **Capítulo I**	[ ] **Capítulo II**

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/ US2013/025292**	**Fecha**	08/02/2013
Publicación Internacional No.	**WO 2013/119916 A2**	**Fecha**	15/08/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS PARA TRATAR LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 31/53

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	IDENTIFICACIÓN	TIPO
PTC THERAPEUTICS , INC. - F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	100 Corporate Court, Middlesex Business Center - Grenzacherstrasse 124	No. TELÉFONO	
CIUDAD	South Plainfield, Estado de New Jersey, E.U.A. - CH-4070 Basilea, Suiza	CORREO ELECTRÓNICO	
		NACIONALIDAD O LUGAR DE	

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Ver Lista Adjunta		
2			
3			
4			
5			

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1				
2				
3				
4				
5				

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

[ ] Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación

9 [ ] **REPRESENTANTE LEGAL** [X] **APODERADO**

	IDENTIFICACION
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	C.C. 79.397.879 de Bogotá TP 68.995 del C.S.J.

DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO	285 7460
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@castillograu.com
PAÍS	Colombia	**No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER GENERAL**	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD [X] SI [ ] NO

	(33)PAIS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	E.U.A.			
2			61/597,523	10.02.2012
3				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,

12 DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas [ ]
Universidades públicas o privadas [ ]
Entidades sin ánimo de lucro [ ]

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

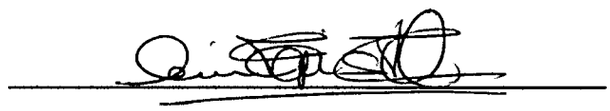
14 AUTORIZACION DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA [ ] SI [X] NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No.	Fecha.

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en Castellano

1 [X] Descripción — No. De folios:
2 [X] Reivindicaciones — No. Reivindicaciones:
3 [X] Dibujos y/o figuras — No. Folios:
4 [X] Resumen
5 [ ] Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso
6 [X] Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso
7 [X] Arte final 12 x 12
8 [X] Anexo formato digital

Documentación Jurídica

9 [X] Poderes, si fuera el caso.
10 [ ] Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
11 [ ] Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
12 [ ] Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
13 [ ] **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas
[ ] Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea
[ ] Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004

Universidades públicas o privadas
[ ] Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin animo de lucro
[ ] Copia de regido vigente en Cámara de comercio
[ ] Hoja de información complementaria
[ ] Otros, especificar

16 [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
17 [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
18 [ ] Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
19 [ ] Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

Inventores

QI, Hongyan; (US). 30 Birch Drive, Plainsboro, NJ, E.U.A.

CHOI, Soongyu; (US)., 627 Swain Court, Belle Mead, NJ., E.U.A.

DAKKA, Amal; (US)., 3 Gleim Road, Whitehouse Station, NJ., E.U.A.

KARP, Gary, Mitchell; (US)., 37 Cartwright Drive, Princeton Junction, NJ, E.U.A.

NARASIMHAN, Jana; (US)., 2257 New York Ave., Scotch Plains, NJ, E.U.A.

NARYSHKIN, Nikolai; (US)., 101 Windsong Circle, East Brunswick, NJ, E.U.A.

TURPOFF, Anthony, A.; (US)., 94 Meadowbrook Dr., Hillsborough, NJ, E.U.A.

WEETALL, Marla, L.; (US)., 70 Burnham, Parkway, Morristown, NJ, E.U.A.

WELCH, Ellen; (US)., 33 Hollow Brook Rd., Califon, NJ, E.U.A.

WOLL, Matthew, G.; (US), 413 Mountainview Terrace, Dunelke, NJ., E.U.A.

YANG, Tianle; (US)., 1573 Coles Ave., Mountainside, NJ, E.U.A.

ZHANG, Nanjing; (US)., 4 Pickering Cir., Princeton , NJ, E.U.A.

ZHANG, Xiaoyan; (US)., Livingston Dr., Belle Mead, NJ., E.U.A.

ZHAO, Xin; (US)., 222 Tomahawk Court, Belle Mead, NJ., E.U.A.

GREEN, Luke; (CH)., Oelingstrasse 52, CH-4057, Basilea, Suiza

PINARD, Emmanuel; (FR).,, 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia

RATNI, Hasane; (FR), 4, rue Louis Pasteur, F-68440, Habscheim, Francia

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SONJA K BENSON

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SONJA K BENSON, NOTARY

CERTIFIED

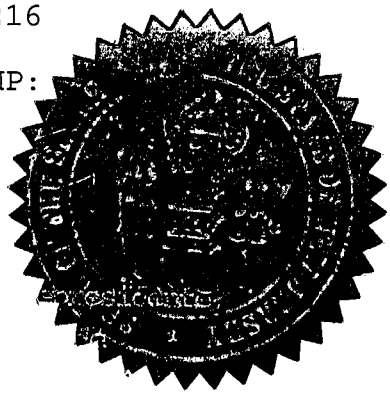
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 5TH DAY OF APRIL 2006

7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A256216

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

Bradley Abelow

10589-035-020

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) PTC THERAPEUTICS, INC.

domicialiado en (2) 100 Corporate Court, Middlesex Business Center Plainfield, NJ 07080

nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo Gibsone

Con oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policia, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Ensenas, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando èl descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en (4) South Plainfield, NJ

(5) [signature]

Corporate Seal to be affixed

Mark Boulding
Senior Vice President of
Business Development & Legal

La declaración Notarial a la vuelta.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) PTC THERAPEUTICS, INC.

domiciled in (2) 100 Corporate Court Middlesex Business Center South Plainfield, NJ 07080

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo Gibsone

With offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of explotation and of licences of use refering to said actions, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquitance or receipt; to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to interevene as complainant and defendant, with all neccesary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) South Plainfield, NJ

Notarial acknowledgement on other side.

1 Applicant's name

2 Applicant's Address

3 Leave blank

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los 31 días del mes Octubre de 2005 compareci personalmente ante mí, Notario Público Mark Boulding a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this 31st day of October 2005 personally appeared before me, a Notary Public Mark Boulding to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expresed.

Sonja Denten
Notary Public.

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice Mark. Boulding es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Vicepresidente Senior de Desarrollo de negocios y juridico de PTC THERAPEUTICS, INC. que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en 100 Corporate Courtn Middlesex. B Business Center, South Plainfield, NJ07080 y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Delaware

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en South Plainfield, NJ

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading Mark Boulding is authentic; that the signer at present fills the post of Senior Vice President of Business Development & Legal of PTC THERAPEUTICS, INC. and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in 100 Corporate Court, Middlesex Business Center, South Plainfield, NJ 07080 and actually exists and is organized in accordance with the laws of Delaware

All the foregeoing facts are known to the Notary due to his having examined the respetive documents to wich he, the Notary attests.

Granted and signed in South Plainfield, NJ

Notary Public.

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. 31 días del mes Octubre de 19. 2005 compareci. . . . personalmente ante mí, Notario Público Mark Boulding . . . . . a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this 31st day of October 2005 personally appeared before me, a Notary Public . . . . Mark Boulding . . . . . to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expresed.

Sonja Benson
Notary Public.

SONJA K. BENSON
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/17/2007

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice . . . . . Mark Boulding . . . . . es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Vicepresidente Senior de Desarrollo de Negocios y Juridico de PTC THERAPEUTICS INC que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en . . 100 Corporate Court, Middlesex Center, South Plainfield, NJ 07080 . y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de . . . . . Delaware . . . . . Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en . . . . . South Plainfield, NJ . . . . . .

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading . . . . . Mark Boulding . . . . . is authentic; that the signer at present fills the post of Senior Vice President of Business Development & Legal . . . . . of . . . . . PTC THERAPEUTICS, INC. . . . . and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in . . . 100 Corporate Court, Middlesex Business Center, South Plainfield, NJ 07080 . . . . . and actually exists and is organized in accordance with the laws of . . . . . Delaware . . . . . All the foregeoing facts are known to the Notary due to his having examined the respetive documents to wich he, the Notary attests.

Granted and signed in . . . . . South Plainfield, NJ . . . . . .

Notary Public.

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0095941

Bogotá D.C., Septiembre 09 de 2014 - 14:01:21

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	658392184	09/09/2014	6.284.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-198817- -00000-0000
Fecha: 2014-09-09 14:15:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2014 09 09 (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-198817	0	8
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El cd contiene:
3 archivos en formato pdf, procesados y subidos al sistema.

JLVL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

9

No. 14-198817- -00000-0000

Fecha: 2014-09-09 14:15:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

LISTA DE CHEQUEO
ÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

COMPUESTOS PARA TRATAR LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

La tecnología descrita en la presente no se ha realizado con apoyo del Gobierno de los Estados Unidos.

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad para la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 61/597,523, presentada el 10 de febrero de 2012, la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

DECLARACIÓN SOBRE EL ACUERDO DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA

La materia objeto descrita se desarrolló y la invención reclamada se hizo por, o en representación de, una o más partes para un acuerdo de investigación conjunta que en efecto, estuvo en o antes de la fecha de presentación vigente de la invención reclamada;

la invención reclamada se hizo como resultado de las actividades tomadas dentro del alcance del acuerdo de investigación conjunta; y

la solicitud para patente para la invención reclamada describe o se enmienda para describir los nombres de las partes para el acuerdo de investigación conjunta.

INTRODUCCIÓN

Se proporcionan en la presente compuestos, composiciones de los mismos y usos con los mismos para tratar la Atrofia Muscular Espinal.

ANTECEDENTES

La atrofia muscular espinal (SMA), en su sentido más amplio, describe una recolección de enfermedades del sistema nervioso central (CNS) heredadas y adquiridas, caracterizadas por la pérdida progresiva de neuronas motoras en la médula espinal y tallo cerebral provocando debilidad muscular y atrofia muscular. La forma más común de SMA

es provocada por mutaciones en el gen de Neurona Motora de Sobrevivencia (SMN) y se manifiesta sobre un amplio margen de severidad que afecta desde infantes hasta adultos (Crawford and Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97).

La SMA infantil es la forma más severa de este trastorno neurodegenerativo. Síntomas incluyen debilidad muscular, tono muscular deficiente, llanto débil, debilidad o una tendencia a sacudirse, dificultad para succionar o deglutir, acumulación de secreciones en los pulmones o garganta, dificultades para comer, y susceptibilidad incrementada para infecciones en el tracto respiratorio. Las piernas tienden a ser más débiles que los brazos y no pueden alcanzarse etapas de desarrollo, tales como levantar la cabeza o sentarse. En general, entre más temprano aparezcan los síntomas, más corta es la vida. Cuando se deterioran las células neuronas motoras, los síntomas parecen más cortos después. Las formas severas de la enfermedad son fatales y todas las formas no tienen cura conocida. El curso de SMA se relaciona directamente con la tasa de deterioro de la célula neurona motora y la severidad que resulta de la debilidad. Los infantes con una forma severa de SMA frecuentemente sucumben hasta enfermedad respiratoria debido a la debilidad en los músculos que apoyan la respiración. Los niños con formas más leves de SMA viven mucho más, aunque pueden necesitar de apoyo médico extensivo, especialmente aquellos en el extremo más severo del espectro. El espectro clínico de trastornos SMA se ha dividido en los siguientes cinco grupos.

(a) La SMA Tipo 0 (SMA In Utero) es la forma más severa de la enfermedad y comienza antes del nacimiento. Usualmente, el primer síntoma de SMA Tipo 0 es el movimiento reducido del feto que puede observarse primero entre las 30 y 36 semanas de gestación. Después del nacimiento, los recién nacidos tienen poco movimiento y dificultades con la deglución y respiración.

(b) La SMA Tipo 1 (SMA Infantil o enfermedad de Werdnig-Hoffmann) presenta los primeros síntomas entre 0 y 6 meses: Este tipo de SMA también es muy severo. Los pacientes nunca logran la capacidad de sentarse, y la muerte usualmente ocurre dentro de los primeros 2 años sin apoyo respiratorio.

(c) La SMA Tipo 2 (SMA Intermedia) tiene una edad de inicio a los 7-18 meses. Los pacientes logran la capacidad de sentarse sin apoyo, pero nunca se levantan o caminan sin ayuda. La prognosis en este grupo en gran medida es dependiente del

grado de implicación respiratoria.

(d) La SMA Tipo 3 (SMA Juvenil o enfermedad de Kugelberg-Welander) generalmente se diagnostica después de los 18 meses. Los individuos con SMA Tipo 3 son capaces de caminar independientemente en cierto punto durante el curso de la enfermedad pero a menudo vuelven a necesitar de silla de ruedas durante su juventud o edad adulta.

(e) La SMA Tipo 4 (inicio de la SMA en Adultos). La debilidad usualmente comienza en la adolescencia tardía en la lengua, manos o pies, después progresa a otras áreas del cuerpo. El curso del inicio de la SMA en adultos es mucho más lento y tiene poco o ningún impacto en la esperanza de vida.

El gen SMN se ha mapeado por análisis de correlación hasta una región compleja en el cromosoma 5q. En humanos, esta región contiene aproximadamente unos 500 mil pares de bases (kb) de duplicación invertida que resultan en dos copias cercanamente idénticas del gen SMN. La SMA se provoca por una mutación o supresión inactivada de la copia telomérica del gen (SMN1) en ambos cromosomas, que resulta en la pérdida de la función del gen SMN1. Sin embargo, todos los pacientes mantienen la copia centromérica del gen (SMN2), y el número de copia del gen SMN2 en pacientes con SMA generalmente se correlaciona inversamente con la severidad de la enfermedad; es decir, pacientes con SMA menos severo tienen más copias de SMN2. Sin embargo, SMN2 es incapaz de compensar completamente para la pérdida de la función de SMN1 debido a un empalmado alternativo del exón 7 provocado por una mutación de C a T traduccionalmente silente en el exón 7. Como resultado, la mayoría de los transcriptos producidos a partir de SMN2 carecen del exón 7 (SMN2 Δ7), y codifican una proteína Smn truncada que tiene una función no pareada y se degrada rápidamente.

Se cree que Smn juega un papel en el procesamiento y metabolismo del ARN, teniendo una función bien caracterizada de mediar el ensamble de una clase específica de complejos ARN-proteína llamados snRNP. Sm puede tener otras funciones en las neuronas motoras, sin embargo, su papel en prevenir la degeneración selectiva de las neuronas motoras no se encuentra bien establecido.

En la mayoría de los casos, SMA se diagnostica basado en síntomas clínicos y por la ausencia de todas las copias del exón 7 en el gen SMN1, como se

determina por pruebas genéticas. Sin embargo, en aproximadamente 5% de los casos la SMA es provocada por la mutación diferente a una supresión de todo el exón 7 en el gen de SMN1, algunos conocidos y otros todavía no definidos. En tales casos, cuando la prueba del gen de SMN1 no es confiable o la secuencia del gen de SMN1 no muestra ninguna anormalidad, pueden indicarse otras pruebas tales como una electromiografía (EMG) o biopsia muscular.

El cuidado médico para pacientes con SMA en la actualidad se limita por terapia de apoyo que incluye cuidado respiratorio, nutricional y de rehabilitación; no existe un fármaco conocido para dirigir la causa de la enfermedad. El tratamiento actual para SMA consiste de la prevención y manejo de los efectos secundarios de la pérdida crónica de la unidad motora. El mayor problema de manejo en la SMA Tipo 1 es la prevención y tratamiento temprano de problemas pulmonares, los cuales son la causa de muerte en la mayoría de los casos. Mientras que algunos infantes afectados con SMA crecen hasta ser adultos, aquellos con SMA Tipo 1 tienen una esperanza de vida menor de dos años.

Diversos modelos de SMA en ratón se han desarrollado. En particular, el modelo SMNΔ7 (Le et al., Hum. Mol. Genet., 2005, 14:845) lleva tanto el gen SMN2 como diversas copias del ADNc de SMN2Δ7 y recapitula muchas de las características fenotípicas del SMA Tipo 1. El modelo SMNΔ7 puede utilizarse tanto para estudios de expresión de SMN2 así como la evaluación de la función motora y sobrevivencia. El modelo de alelo de ratón C/C (Jackson Laboratory cepa No.: 008714) proporciona un modelo de enfermedad de SMA menos severo, con ratones que tienen niveles reducidos tanto del ARNm de Longitud Completa SMN2 como de la proteína de Smn. El fenotipo de alelo en ratón C/C tiene el gen de SMN2 y un gen híbrido mSmn1-SMN2 que sufre el empalme alternativo, pero no tiene debilidad muscular evidente. El modelo de alelo en ratón C/C se utiliza para estudios de expresión SMN2.

Como resultado del entendimiento mejorado de la base genética y patofisiología para SMA, diversas estrategias de tratamiento se han explorado, pero ninguna ha demostrado aún éxito en la clínica.

El remplazo génico de SMN1, utilizando vectores de suministro viral, y remplazo celular, utilizando células madre $SMN1^{+/+}$ diferenciadas, han demostrado eficacia en modelos animales de SMA. Se necesita mayor investigación para determinar

la seguridad y respuesta inmune y para dirigir el requerimiento para el inicio del tratamiento en la etapa neonatal antes de que estos procedimientos puedan aplicarse en humanos.

La corrección del empalme alternativo de SMN2 en células cultivadas también se ha logrado utilizando ácidos nucleicos sintéticos como agentes terapéuticos: (i) oligonucleótidos antisentido que dirigen elementos de secuencia en pre-ARNm de SMN2 y cambian el resultado de la reacción de empalme hacia la generación del ARNm de SMN2 de longitud completa (Passini et al., Sci. Transl. Med., 2011, 3:72ra18; y, Hua et al., Nature, 2011, 478:123) y (ii) moléculas de ARN trans-empalmadas que proporcionan una secuencia de ARN totalmente funcional que remplaza el fragmento mutante durante el empalmado y genera un ARNm de SMN1 de longitud completa (Coady y Lorson, J Neurosci., 2010, 30:126).

Otros procedimientos bajo exploración incluyen la búsqueda de fármacos que incrementen los niveles de Smn, e intensifiquen la función de Smn residual, o compensen para pérdida de Smn. Los aminoglicósidos han mostrado intensificar la expresión de la proteína de Smn estabilizado producida a partir de ARNm de SMN2 Δ7 al promover la lectura de ala traducción a través del codón de paro aberrante, pero tiene una penetración defectuosa al sistema nervioso central y son tóxicos después de una dosificación repetida. Los agentes quimioterapéuticos, tales como aclarubicina, han mostrado incrementar la proteína de Smn en cultivo celular; sin embargo, el perfil de toxicidad de estos fármacos prohíbe su uso a largo plazo en pacientes con SMA. Ciertos fármacos bajo investigación clínica para el tratamiento de SMA incluyen activadores de la transcripción tales como inhibidores de histona deacetilasa (“HDAC”) (por ejemplo, butiratos, ácido valproico, e hidroxiurea), y estabilizadores de ARNm (inhibidor RG3039 de extracción de ARNm de Repligen), pretendido para incrementar la cantidad de ARN total transcrito a partir del gen SMN2. Sin embargo, el uso de inhibidores HDAC o estabilizadores de ARNm no se dirigen a la causa subyacente de SMA y puede resultar en un incremento global en la transcripción y expresión génica con problemas de seguridad potencial en humanos.

En un procedimiento alternativo, los agentes neuroprotectores tales como olesoxima se han escogido para investigación. Tales estrategias no están destinadas a

incrementar la Smn funcional para el tratamiento de SMA, sino que en su lugar se exploran para proteger las neuronas motoras Smn deficientes de la neurodegeneración.

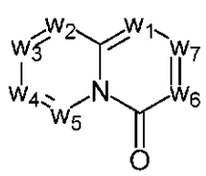
Un sistema diseñado para identificar compuestos que incrementan la inclusión del exón 7 de SMN en el ARN transcrito del gen SMN2 y ciertos compuestos de benzooxazol y benzoisoxazol identificados así se han descrito en la Solicitud Internacional PCT/US2009/003238 presentada el 27 de mayo de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional W02009/151546 y Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0086833). Un sistema diseñado para identificar compuestos que producen una proteína Smn estabilizada a partir de ARNm de SMN2 Δ7 y ciertos compuestos de isoindolinona identificados de este modo se han descrito en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625 presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional W02010/019236 y Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284). Cada uno de los documentos anteriores se incorpora en la presente en su totalidad y para todos los propósitos.

Los demás documentos mencionados en la presente se incorporan para referencia en la presente solicitud como se ha establecido en la presente.

Debido al progreso hecho en el entendimiento de la base genética y patofisiología de SMA, existe una necesidad para identificar compuestos que alteran el curso de la atrofia muscular espinal, una de las enfermedades neurológicas infantiles más devastadoras.

COMPENDIO

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde w_1, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 y w_7 son como se define en la presente. En una modalidad, se proporciona en la presente una composición

farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para tratar la atrofia muscular espinal (SMA).

La SMA es provocada por la supresión o mutación del gen de SMN1, que resulta en la degeneración selectiva de las neuronas motoras deficientes de Smn. Aunque los sujetos humanos mantienen diversas copias del gen de SMN2, la pequeña cantidad de proteína de Smn funcional expresada a partir de SMN2 no compensa totalmente la pérdida de Smn que pudiera haberse expresado a partir del gen de SMN1. Los compuestos, composiciones de los mismos y usos con los mismos descritos en la presente se basan, en parte, en la descripción de la Invención de que un compuesto de la Fórmula (I) incrementa la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN2. El minigen reproduce la reacción de empalme alternativo del exón 7 de SMN2 lo que resulta en la pérdida del exón 7 en la mayoría de los transcriptos de SMN2. Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos pueden utilizarse para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe del gen de SMN2. La invención también ha descrito que un compuesto de la Fórmula (I) incrementa la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN1. De este modo, los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos pueden utilizarse para modular la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se ha transcrito a partir del gen de SMN1.

En una modalidad específica, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos que pueden utilizarse para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. En otra modalidad específica, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos que pueden utilizarse para modular la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1. En aún otra modalidad, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos que pueden utilizarse para modular la inclusión del exón 7 de SMN1 y SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2, respectivamente.

En otro aspecto, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar SMA. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. El compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra de preferencia a un sujeto humano en una composición farmacéutica. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para tratar SMA, en donde el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. Sin estar limitado por la teoría, los compuestos de la Fórmula (I) que intensifican la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 e incrementan los niveles de proteína de Smn producida a partir del gen de SMN2, y de este modo pueden utilizarse para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente cebadores y/o sondas descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13, y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) y el uso de aquellos cebadores y/o sondas. En una modalidad específica, se proporciona en la presente una secuencia de nucleótidos aislada que comprende SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una secuencia de nucleótidos aislada que consiste esencialmente de SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente una secuencia de nucleótidos aislada que consiste de SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13.

En ciertas modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 puede utilizarse como un biomarcador para SMA, tal como se describe en la presente. En otras modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 puede utilizarse como un biomarcador para tratar un paciente con un compuesto, tal como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

En ciertas modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 así como la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 puede utilizarse como biomarcadores para tratar un paciente con un compuesto, tal como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

De acuerdo con estas modalidades, un o unos cebadores de SMN y/o una sonda de SMN descritos a continuación pueden utilizarse en ensayos, tales como PCR (por ejemplo, qPCR), amplificación de círculo rodante, y RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR) para evaluar y/o cuantificar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o el gen de SMN2 e incluye o no el exón 7 de SMN1 y/o SMN2.

En una modalidad específica, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de un gen de SMN2.

En una modalidad específica, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utilizan en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir de un gen de SMN1.

En una modalidad específica, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utilizan en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos biológicos), para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de un gen de SMN1 y/o SMN2.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 7, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-PCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 e incluye el exón 7 de SMN2 en una muestra de paciente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 7, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 e incluye el exón 7 de SMN1 en una muestra de paciente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 7, 11 ó 13

y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra de paciente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern *(*por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear una respuesta del paciente a un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo). En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA. En otra modalidad específica, el paciente no es un paciente con SMA.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN2 descrito en la presente o en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con un o unos cebadores descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 1 y/o 2) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR de punto final, qPCR o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto

en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto indica que el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN1 descrito en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con un o unos cebadores descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 1 y/o 2) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR de punto final, qPCR o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para

determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN2 descrito en la presente o en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con una sonda descrita en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, si es aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN1 descrito en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con una sonda descrita en la presente (por ejemplo,

SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN2 descrito en la presente o en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con un o unos cebadores (por ejemplo, SEQ ID NO. 1 ó 2) y/o una sonda descrita en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto

intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN2 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1, que comprende (a) poner en contacto ARNm que se transcribe a partir de un minigen de SMN1 descrito en la Solicitud Internacional PCT/US2009/004625, presentada el 13 de agosto de 2009 (publicada como Número de Publicación Internacional WO2010/019236) o Número de Publicación de los Estados Unidos US2011/0172284 en presencia de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) con un o unos cebadores (por ejemplo, SEQ ID NO. 1 ó 2) y/o una sonda descrita en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables por ejemplo, para RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en presencia del compuesto en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 en ausencia del compuesto, indica que el compuesto no intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente kits que comprenden un cebador y/o sonda descrita a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo,

cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) y el uso de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 1, es un dibujo esquemático del constructo de minigen de SMN2-A, el cual produce dos transcriptos de ARNm empalmados alternativamente: un ARNm de longitud completa que contiene el exón 7 y un ARNm Δ7 que carece del exón 7. El nucleótido adenina insertado en el exón 7 de SMN2-A después del residuo 48 de ácidos nucleicos se representa por la letra "A." Alternativamente, el nucleótido también puede seleccionarse a partir de citosina o timina. Debido a la inserto de un nucleótido (A, C, o T) después del residuo 48 de ácidos nucleicos, el ARNm de longitud completa no contiene un codón de paro en el marco de lectura abierta de SMN, mientras que el ARNm Δ7 tiene un codón de paro en el Exón 8 que se indica por la palabra "Paro".

La Figura 2, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 1, proporciona la secuencia de ADN del minigen a partir de la SEQ ID NO: 21 (Figura 2a) del constructo de minigen de SMN2-A. Como se muestra en la Figura 2b, pueden encontrarse las siguientes subsecuencias:

1-70: 5'UTR (degradado);

71-79: exón 6: codón de inicio y sitio BamHI (atgggatcc);

80-190: exón 6;

191-5959: intrón 6;

5960-6014: exón 7 con la inserto de “A” de nucleótido adenina (posición 6008);

6015-6458: intrón 7; 6459-6481: parte del exón 8;

6482-8146: sitio BamHI (secuencia en el extremo 5’), secuencia de inicio de codificación de luciferasa con el codón 2 (sin codón de inicio), sitio NotI (secuencia en el extremo 3’), codón de paro TAA; y

8147-8266: 3'UTR (degradado).

Para generar la versión del minigen de SMN1, el sexto nucleótido del exón 7 (un residuo timina) del constructo de minigen de SMN2-A se cambia a citosina utilizando

mutagénesis dirigida al sitio. De este modo, similar para el constructo de minigen de SMN2-A, el constructo del minigen de SMN1 tiene un residuo adenina simple insertado después del residuo 48 de ácidos nucleicos del exón 7. El constructo del minigen de SMN1 se denomina como SMN1-A. De modo similar, el nucleótido insertado en el constructo del minigen de SMN1 después del residuo 48 de ácidos nucleicos del exón 7 también puede seleccionarse alternativamente a partir de citosina o timina.

La Figura 3, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 2, muestra la corrección del empalme alternativo del minigen de SMN2 en células tratadas con concentraciones de enjuague del Compuesto **6** (Figura 3a) y Compuesto **170** (Figura 3b) durante un período de 24 horas. Los niveles del ARNm del minigen de SMN2 de longitud completa se cuantificaron utilizando PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR). El nivel del ARNm del minigen de SMN2 de longitud completa en muestras tratadas con el compuesto se normalizó a aquel de las muestras tratadas con vehículo y se graficó como una función de la concentración del compuesto.

La Figura 4, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 3, muestra la corrección del empalme alternativo de SMN2 en fibroblastos de paciente con SMA Tipo 1 tratados con concentraciones de enjuague del Compuesto **6** (Figura 4a) y Compuesto **170** (Figura 4b) durante un período de 24 horas. Los niveles del ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa se cuantificaron utilizando RT-qPCR. Los niveles del ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa en muestras tratadas con el compuesto se normalizaron con aquellas muestras tratadas con vehículo y se graficaron como una función de la concentración del compuesto.

La Figura 5, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 4, muestra la corrección del empalme alternativo de SMN2 en fibroblastos de paciente con SMA Tipo 1 tratados con concentraciones de enjuague del Compuesto **6** (Figura 5a) y Compuesto **170** (Figura 5b) durante un período de 24 horas. El ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa se amplificó utilizando PCR de punto final de transcripción inversa (RT-PCR) y los productos PCR se separaron utilizando electroforesis en gel de agarosa. Las bandas superior e inferior corresponden con el ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa respectivamente. La intensidad de cada banda es proporcional a la cantidad de ARN presente en la muestra.

La Figura 6, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 5, muestra la corrección del empalme alternativo de SMN2 (en ambos del gen de SMN2 y el gen de Smn1-SMN2 de ratón híbrido) en tejidos cerebral y muscular en un modelo de SMA de ratón con alelos C/C que resulta del tratamiento durante 10 días dos veces al día (BID) con 0 mg/kg del Compuesto **6** (Figura 6a) y Compuesto **170** (Figura 6b). Los niveles del ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa se cuantificaron utilizando RT-qPCR, la cantidad de ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa combinada se ajustó a 1, y se calcularon las cantidades fraccionadas de SMN2 Δ7 SMN2 y de longitud completa.

La Figura 7, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 6, muestra la corrección del empalme alternativo de SMN2 (en ambos del gen de SMN2 y el gen de Smn1-SMN2 de ratón híbrido) en tejidos cerebral y muscular en un modelo de SMA de ratón con alelos C/C que resulta del tratamiento durante 10 días BID con 0 mg/kg del Compuesto **6** (Figura 7a) y Compuesto **170** (Figura 7b). El ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa se amplificaron utilizando RT-PCR. Los productos PCR se separaron utilizando electroforesis en gel de agarosa. Las bandas superior e inferior corresponden al ARNm de SMN2 Δ7 y de longitud completa, respectivamente. La intensidad de cada banda es proporcional a la cantidad de ARN presente en la muestra.

La Figura 8, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 7, muestra un incremento dependiente de la dosis en la expresión de proteína de Smn en células de fibroblasto de humano con SMA Tipo 1 tratadas durante un período de 48 horas con el Compuesto **6** (Figura 8a) y Compuesto **170** (Figura 8b).

La Figura 9, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 8, muestra un incremento en conteos de manchas nucleares (gemas) en fibroblastos de paciente con SMA Tipo 1 tratados con el Compuesto **6** (Figura 9a) y Compuesto **170** (Figura 9b) durante un período de 48 horas. Las manchas se contaron utilizando microscopía por fluorescencia. El número de manchas en muestras tratadas con el compuesto se normalizó a aquellas muestras tratadas con vehículo y se graficaron como una función de la concentración del compuesto.

La Figura 10, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 9, muestra un incremento en la expresión de la proteína de Smn (círculos negros) en neuronas motoras generadas a partir de células iPS generadas de fibroblastos de

paciente con SMA Tipo 1 tratadas con el Compuesto **6** (Figura 10). El nivel del proteína de Smn se cuantificó utilizando inmunotinción de Smn y microscopía por fluorescencia confocal. El nivel de proteína de Smn en muestras tratadas con el compuesto se normalizó a aquellas muestras tratadas con vehículo y se graficó como una función de la concentración del compuesto.

La Figura 11, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 11, muestra la expresión de proteína de Smn incrementada en tejido cerebral, de médula espinal, y muscular en un modelo de SMA de ratón con alelos C/C que resulta del tratamiento durante 10 días BID con 100 mg/kg del Compuesto **6** (Figura 11a, para n = 10) y 10 mg/kg del Compuesto **170** (Figura 11b, para n = 5). El valor p por ANOVA en cada Figura se indica con tres asteriscos (***) para $p < 0.001$.

La Figura 12, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 12, muestra un incremento dependiente de la dosis en la expresión de proteína de Smn en tejidos en un modelo de ratón con SMA Δ7 neonatal que resulta del tratamiento por 7 días una vez al día (QD) con el Compuesto **6** (cerebro, Figura 12a; médula espinal, Figura 12b; músculo, Figura 12c; y piel, Figura 12d, para n = 6 a 9) y Compuesto **170** (cerebro, Figura 12e; médula espinal, Figura 12f; músculo, Figura 12g, para n = 7). El valor p por ANOVA en cada Figura se indica con un asterisco (*) para $p < 0.05$, dos asteriscos (**) para $p < 0.01$ y tres asteriscos (***) para $p < 0.001$.

La Figura 13, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 13, muestra diferencias en peso corporal en un modelo de ratón con SMA Δ7 neonatal que resulta del tratamiento hasta el Día Postnatal (PND) 59 con el Compuesto **6** (Figura 13 a) y hasta el PND 92 con el Compuesto **170** (Figura 13b).

La Figura 14, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 14, muestra un reflejo de enderezamiento mejorado en un modelo de ratón con SMA Δ7 neonatal que resulta del tratamiento con el Compuesto **6** (Figura 14a) y Compuesto **170** (Figura 14b).

La Figura 15, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 15, muestra una sobrevivencia mejorada en un modelo de ratón con SMA Δ7 neonatal que resulta del tratamiento con el Compuesto **6** (Figura 15 a) y Compuesto **170** (Figura 15b).

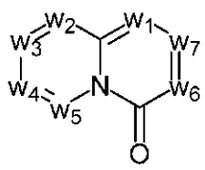
La Figura 16, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 15,

muestra la expresión de proteína de Smn incrementada en tejidos cerebral, de médula espinal y muscular en un modelo de ratón con SMA Δ7 que resulta del tratamiento con el Compuesto **6** hasta el PND 156 (Figura 16a) y con el Compuesto **170** hasta el PND 185 (Figura 16b) en relación con el vehículo tratado y ratones heterocigotos en edad reproductiva, respectivamente.

La Figura 17, a la que se hace referencia en el Ejemplo Biológico 16, muestra un incremento dependiente de la dosis en ARNm del minigen de SMN1 FL y una reducción dependiente de la dosis en el ARNm del minigen de SMN1 en células de humano KEK293H tratadas durante un período de 7 horas con el Compuesto **6** (Figura 17a) y Compuesto **170** (Figura 17b). Cada ARNm del minigen de SMN1 Δ7 y de longitud completa se amplificó utilizando RT-PCR y los productos PCR resultantes se separaron utilizando electroforesis en gel de agarosa. Las bandas superior e inferior corresponden al ARNm del minigen de SMN1 Δ7 y de longitud completa, respectivamente. La intensidad de cada banda es proporcional a la cantidad de ARN presente en la muestra.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde:

w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N;

w_2 es C-R_b o N;

w_3, w_4 y w_7 son independientemente C-R_1, C-R_2, C-R_a o N;

w_6 es C-R_1, C-R_2, C-R_c o N;

en donde uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R2, siempre que,

cuando w_3 sea C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 sea C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; y,

en donde cualquiera de uno, dos o tres de w_1, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 y w_7 pueden ser opcionalmente N;

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8}, amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo

de C_{1-8}-amino-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclil)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8},(aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8};

en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional; o,

en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3;

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino;

en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R_6 y opcionalmente, con un sustituyente R_7 adicional;

R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-8};

R_b es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-8} o alcoxi de C_{1-8};

R_c es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-8};

R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente de ciano, halógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-carbonilo, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}]$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, [(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-carbonil-amino, alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})-amino;

R_4 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-alquilo de C_{1-8}, cicloalquilo de C_{3-14}-amino, aril-alquilo de C_{1-8}, aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, aril-sulfoniloxi-alquilo de C_{1-8}, heterociclilo o heterociclil-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R_5;

R_5 es, en cada caso, seleccionado independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, Alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio;

R_6 es, en cada caso, seleccionado independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio; y,

R_7 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-oxi, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

MODALIDADES

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 es C-R_a.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_2 es C-R_b.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_2 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_a.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_a.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_5 es C-R_a.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_5 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_6 es C-R_c.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_6 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_7 es C-R_a.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_7 es N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_1 y w_6 es C-R_2.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_2 y w_6 es C-R_1.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_1 y w_7 es C-R_2.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_2 y w_7 es C-R_1.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_2 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_3 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_4 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_5 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_6 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), w_1 y w_7 son N.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8} alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8} (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8} amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8},

heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8},-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8} (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8} amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino,

hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-}

$_{8}$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8} (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquenilo de C_{2-8},amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino o [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}] (alquilo de C_{1-8})amino.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de

C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo o heterociclil-carbonil-oxi; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es cicloalquilo de C_{3-14} opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8} heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo

de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo seleccionado de azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1H)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R,*6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo [3,4-*b*]piridinilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*S*,7a*S*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (7*R*,8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, *(1R*,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, *(1R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, *(1R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, *(1R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, azaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo o 6,9-diazaspiro[4.5]decilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo seleccionado de azetidin-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-

2(1*H*)-ilo, (3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-ilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*S*,7a*S*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, hexahidropirrolo [1,2-*a*]pirazin-6(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (7R,8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, (1*R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, 9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (1*R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, (1*R*,5S)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]non-4-ilo, azaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-ilo, 5,8-diazaspiro[3.5]non-8-ilo, 2,7-diazaspiro[4.4]non-2-ilo o 6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-ilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo sustituido seleccionado de 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, (3*aS*,6*aS*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-ilo, (3a*S*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-ilo, (3*aR*,6*aR*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-ilo, (3a*R*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo, (3*aR*,6*aS*)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo, (3*aR*,6*aS*)-5-(propan-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo, (3a*R*,6*aS*)-5-etilhexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-2(1*H*)-ilo, (4a*R*,7a*R*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*R*,7a*R*)-1-etiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*R*,7a*R*)-1-(2-hidroxietil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*S*,7a*S*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (4a*S*,7a*S*)-1-(2-hidroxietil)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, (7R,8a*S*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*S*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (8a*R*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilo, (1*R*,5*S*,6s)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo, (1*R*,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (3-exo)-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (1*R*,5S)-9-

metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo o (1S,4S)-5-etil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alquilo de C_{1-8}, en donde el heterociclilo se selecciona de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo o pirrolidinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alquilo de C_{1-8} seleccionado de morfolin-4-il-metilo, morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-propilo, piperidin-1-il-metilo, piperazin-1-il-metilo, piperazin-1-il-etilo, piperazin-1-il-propilo, piperazin-1-il-butilo, imidazol-1-il-metilo, imidazol-1-il-etilo, imidazol-1-il-propilo, imidazol-1-il-butilo, pirrolidin-1-il-metilo, pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-propil o pirrolidin-1-il-butilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, en donde el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alcoxi de C_{1-8} seleccionado de pirrolidin-2-il-metoxi, pirrolidin-2-il-etoxi, pirrolidin-1-il-metoxi, pirrolidin-1-il-etoxi, piperidin-1-il-metoxi, piperidin-1-il-etoxi, morfolin-4-il-metoxi o morfolin-4-il-etoxi; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-amino, en donde el heterociclilo se selecciona de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo o (1*R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-amino seleccionado de azetidin-3-il-amino, pirrolidin-3-il-amino, piperidin-4-il-amino, 9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il-amino, (1*R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il-amino, 9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il-amino, (3-exo)-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il-amino o (1*R*,5S)-9-metil-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-il-amino; en donde, cada caso de heterociclilo se

sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, en donde el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino seleccionado de (pirrolidin-3-il)(metil)amino o (piperidin-4-il)(metil)amino; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, en donde el heterociclilo se selecciona de tetrahidrofuranilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, seleccionado de 3-(tetrahidrofuran-3-il-amino)propilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, en donde el heterociclilo se selecciona de tetrahidrofuranilo, tienilo o piridinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, seleccionado de 3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propilo, 3-[(tienil-3-ilmetil)amino]propilo, 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propilo o 3-[(piridin-4-ilmetil)amino]propilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-oxi, en donde el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-oxi seleccionado de pirrolidin-3-il-oxi o piperidin-4-il-oxi; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-carbonilo, en donde el heterociclilo se selecciona de piperazinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-carbonilo seleccionado de piperazin-1-il-carbonilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-carbonil-oxi, en donde el heterociclilo se selecciona de piperazinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heterociclil-carbonil-oxi seleccionado de piperazin-1-il-carbonil-oxi; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es cicloalquilo de C_{3-14} seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo o cicloheptilo; en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14} se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es cicloalquilo de C3-8 seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo o cicloheptilo; en donde, cada caso de cicloalquilo de C3-8 se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, en donde el arilo se selecciona de fenilo; y, en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8} seleccionado de 3-(bencilamino)propilo; en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de piridinilo; y, en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroarilo seleccionado de piridin-4-ilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye

opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroaril-alquilo de C_{1-8}, en donde el heteroarilo se selecciona de 1*H*-imidazolilo; y, en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroaril-alquilo de C_{1-8} seleccionado de 1*H*-imidazol-1-il-metilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, en donde el heteroarilo se selecciona de piridinilo; y, en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino seleccionado de (piridin-3-ilmetil)(metil)amino; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, en donde el heteroarilo se selecciona de tienilo o piridinilo; y, en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_1 es heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8} seleccionado de tien-3-il-metil-amino-propilo, piridin-2-il-metil-amino-propilo, piridin-3-il-metil-amino-propil o piridin-4-il-metil-amino-propilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 se selecciona de ciano, halógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-carbonilo, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, alquilo de C_{1-8}-carbonil-amino, alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-}

$_{8}$)amino.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 se selecciona de ciano, halógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo o ter-butilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de etilo, propilo, isopropilo o ter-butilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es halo-alquilo de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metilo, dihalo-metilo, halo-metilo, trihalo-etilo, dihalo-etilo, halo-etilo, trihalo-propilo, dihalo-propilo o halo-propilo; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es halo-alquilo de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metilo, dihalo-metilo, halo-metilo, trihalo-etilo, dihalo-etilo, trihalo-propilo o dihalo-propilo; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es hidroxi-alquilo de C_{1-8} seleccionado de hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dihidroxi-propilo, hidroxi-butilo o dihidroxi-butilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es hidroxi-alquilo de C_{1-8} seleccionado de hidroxi-metilo, dihidroxi-propilo, hidroxi-butilo o dihidroxi-butilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es alcoxi de C_{1-8} seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es halo-alcoxi de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi o halo-propoxi; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_3 es alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino seleccionado de metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, ter-butoxi-carbonil-amino.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C_{3-14} seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil o cicloheptilo; en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14} se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C3-8 seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; en donde, cada caso de cicloalquilo de C3-8 se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C_{3-14}-alquilo de C_{1-8}, en donde el cicloalquilo de C_{3-14} se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y, en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14} se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C3-8-alquilo de C_{1-8}, en donde el cicloalquilo de C3-8 se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y, en donde, cada caso de cicloalquilo de C3-8 se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C_{3-14}-amino, en donde el cicloalquilo de C_{3-14} se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y, en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14} se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es cicloalquilo de C3-8-amino, en donde el cicloalquilo de C3-8 se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y, en donde, cada caso de cicloalquilo de C3-8 se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es aril-alquilo de C_{1-8}, aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo o aril-sulfoniloxi-alquilo de C_{1-8}, en donde el arilo se selecciona de fenilo; y, en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es aril-alquilo de C_{1-8} o aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, en donde cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es heterociclilo seleccionado de oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo o morfolinilo, en donde cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es heterociclilo seleccionado de oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo o morfolin-4-ilo, en donde cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es heterociclil-alquilo de C_{1-8}, en donde cada caso de heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo o piperidinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_4 es heterociclil-alquilo de C_{1-8} seleccionado de pirrolidin-1-il-alquilo de C_{1-8} o piperidin-1-il-alquilo de C_{1-8}, en donde cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_5.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 se selecciona de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, halo-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio; en donde el halógeno y halo se seleccionan de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es hidroxi.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o ter-butilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de etilo, propilo, isopropilo o ter-butilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es halo-alquilo de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metilo, dihalo-metilo, halo-metilo, trihalo-etilo, dihalo-etilo, halo-etilo, trihalo-propilo, dihalo-propilo o halo-propilo; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es alcoxi de C_{1-8}

seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_5 es halo-alcoxi de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi o halo-propoxi; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es arilo seleccionado de fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es aril-amino, en donde el arilo se selecciona de fenilo; y, en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es aril-amino seleccionado de fenil-amino; en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es aril-amino-carbonilo, en donde el arilo se selecciona de fenilo; y, en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es aril-amino-carbonilo seleccionado de fenil-amino-carbonilo; en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heterociclilo seleccionado de 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,3-benzodioxolilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heterociclilo seleccionado de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heteroarilo seleccionado de tienilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1*H*-indolilo, 2*H*-indolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1*H*-

benzimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 9*H*-purinilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo o quinoxalinilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heteroarilo seleccionado de tien-2-ilo, tien-3-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 2*H*-indazol-5-ilo, indolizin-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, 1*H*-benzimidazol-2-ilo, 1*H*-benzimidazol-6-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 9*H*-purin-8-ilo, furo[3,2-b]piridin-2-ilo, furo[3,2-*c*]piridin-2-ilo, furo[2,3-*c*]piridin-2-ilo, tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo, tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-7-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-ilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazin-2-ilo, pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilo, imidazo [1,2-*a*]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-ilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-ilo, imidazo [1,2-b]piridazin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-ilo, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il o quinoxalin-2-ilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heteroarilo sustituido seleccionado de 4-metiltien-2-ilo,

1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 4-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-fenil-1*H*-imidazol-4-ilo, 2-metil-1-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-2-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 4-cloropiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-

2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 2-etoxipiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo, 6-(metilsulfanil)piridin-2-ilo, 6-(ciclobutiloxi)piridin-2-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 2-(propan-2-il)pirimidin-4-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-4-ilo, 1-metil-1*H*-indol-3-ilo, 2-metil-*2H*-indazol-5-ilo, 2-metil-1-benzofuran-5-ilo, 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 4-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-ilo, 5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-ilo, 4-cloro-1,3-benzoxazol-2-ilo, 4-yodo-1,3-benzoxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-benzoxazol-6-ilo, 4-metil-1,3-benzoxazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-ilo, 7-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-6-ilo, 4-cloro-1,3-benzotiazol-2-ilo, 7-cloro-1,3-benzotiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-ilo, 5-metilfuro[3,2-b]piridin-2-ilo, 4,6-dimetilfuro[3,2-*c*]piridin-2-ilo, 5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-ilo, 4,6-dimetiltieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo, 2,4-dimetiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-ilo, 1-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-ilo, 3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-ilo, 1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-ilo, 2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-ilo, 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilo, 5-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilo, 4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilo, 2-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-ilo, 6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il (también denominado como 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo), 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6,8-difluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 7-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-etil-6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 7-metoxiimidazo [1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-metoxiimidazo [1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6-fluoro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-cloro-6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 6-metil-8-nitroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 8-ciclopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, 2-

metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 2-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, 6-cloroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, 7-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, 2-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-ilo, 6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo, 2-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 8-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 6,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 6-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, 2-metilimidazo[2,1-b][1,3]miazol-6-ilo, 3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo o 2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-ilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heteroarilo seleccionado de tienilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1*H*-indolilo, 2*H*-indolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1*H*-benzimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 9*H*-purinilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es heteroarilo seleccionado de furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo [1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo o quinoxalinilo; en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es heteroaril-amino, en donde el heteroarilo se selecciona de piridinilo o pirimidinilo; y, en donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_2 es heteroaril-amino seleccionado de piridin-2-il-amino, piridin-3-il-amino o pirimidin-2-il-amino; en

donde, cada caso de heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 se selecciona de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio; en donde el halógeno y halo se seleccionan de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo o ter-butilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es alquilo de C_{1-8} seleccionado de etilo, propilo, isopropilo o ter-butilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es alquenilo de C_{2-8} seleccionado de etenilo, alilo o buta-1,3-dienilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es alquenilo de C_{2-8} seleccionado de etenilo o alilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es halo-alquilo de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metilo, dihalo-metilo, halo-metilo, trihalo-etilo, dihalo-etilo, halo-etilo, trihalo-propilo, dihalo-propilo o halo-propilo; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es hidroxi-alquilo de C_{1-8} seleccionado de hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dihidroxi-propilo, hidroxi-butilo o dihidroxi-butilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es hidroxi-alquilo de C_{1-8} seleccionado de hidroxi-metilo, dihidroxi-propilo, hidroxi-butilo o dihidroxi-butilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es alcoxi de C_{1-8} seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_6 es halo-alcoxi de C_{1-8} seleccionado de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi o halo-propoxi; en donde, halo se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-oxi, arilo, heterociclilo o heteroarilo; en donde el cicloalquilo de

C_{3-14} se selecciona de ciclopropilo o ciclobutoxi; en donde el arilo se selecciona de fenilo; en donde el heterociclilo se selecciona de oxetanilo, pirrolidinilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo; y, en donde el heteroarilo se selecciona de tienilo o piridinilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es cicloalquilo de C_{3-14} o cicloalquilo de C_{3-14}-oxi, en donde cada caso de cicloalquilo de C_{3-14} se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es cicloalquilo de C_{3-8} o cicloalquilo de C_{3-8}-oxi, en donde cada caso de cicloalquilo de C_{3-8} se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es arilo seleccionado de fenilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heterociclilo seleccionado de oxetanilo, pirrolidinilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heterociclilo seleccionado de oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-il o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heteroarilo seleccionado de tienilo o piridinilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heteroarilo seleccionado de piridinilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heteroarilo seleccionado de tien-2-ilo o piridin-2-ilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_7 es heteroarilo seleccionado de piridin-2-ilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula (I), R_c es hidrógeno o alquilo de C_{1-8}.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de

C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y,

en donde, el heterociclilo se selecciona de azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*S*,7a*S*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (7R,8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1*R*,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, (1*R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, (1*R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, azaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo o 6,9-diazaspiro [4.5] decilo.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o

heteroaril-amino;

en donde, el arilo es fenilo;

en donde, el heterociclilo se selecciona de 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,3-benzodioxolilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo;

en donde, el heteroarilo se selecciona de tienilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1*H*-indolilo, 2*H*-indolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1*H*-benzimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 9*H*-purinilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo o quinoxalinilo; y, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8};

en donde, el heterociclilo se selecciona de azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-

tetrahidropiridinilo, hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo [3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, hexahidropirrolo [3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*S*,7a*S*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (7*R*,8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1*R*,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, (1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, (1*R*,5*S*)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, azaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo o 6,9-diazaspiro[4.5]decilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino;

en donde, el heterociclilo se selecciona de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo;

en donde, el heteroarilo se selecciona de tienilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1*H*-indolilo, 2*H*-indolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1*H*-benzimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 9*H*-purinilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-

b]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo,[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridinilo o quinoxalinilo; y, en donde, cada caso de heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8},-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8},-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8},alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8} (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8}, amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino, [(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino o[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclil)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo o heterociclil-carbonil-oxi; en donde, cada caso de heterociclilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es cicloalquilo de C_{3-14} opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de arilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es aril-alquilo de C_{1-8}-amino opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

R_1 es heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8} heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino,

(heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_3 y R_4; y

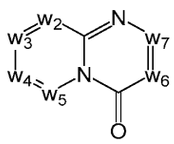
R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

En otra modalidad de un compuesto de la Fórmula (I),

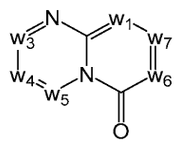
R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes de R_3 y R_4; y

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino, en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con sustituyentes de R_6 y R_7.

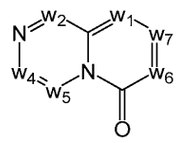
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV):



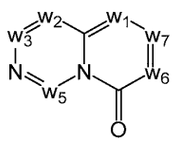
(II),



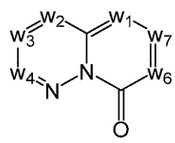
(III),



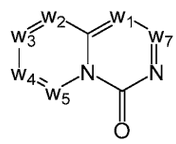
(IV),



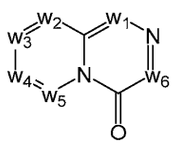
(V),



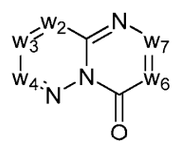
(VI),



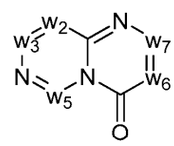
(VII),



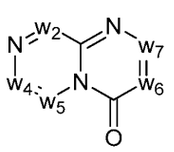
(VIII),



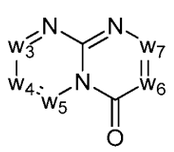
(IX),



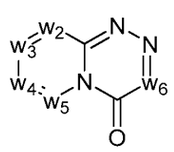
(X),



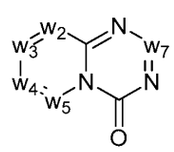
(XI),



(XII),



(XIII), o



(XIV)

o una forma del mismo.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2,

w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es $_{C\text{-}Rb}$ o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (II), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (II), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (II), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (II), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (III), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (III), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (III), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (III), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IV), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IV), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (V), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (V), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (VI), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VI), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VI), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1 y w_3 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VI), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1 y w_3 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VII), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VII), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VIII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_4 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VIII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IX), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IX), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IX), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N, w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IX), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N, w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (X), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (X), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XI), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N, w_5 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XI), w_4 es C-R_2, w_7 es C-

R_1, w_2 es C-R_b o N, w_5 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2 y w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1 y w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XII), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XII), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

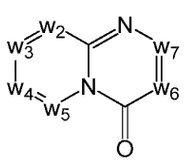
En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_4 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XIII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_4 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

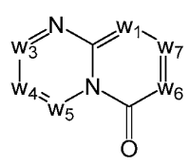
En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIV), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XIV), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

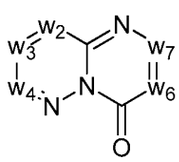
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) o Fórmula (XII):



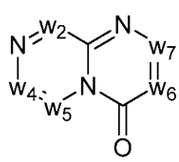
(II),



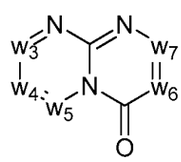
(III),



(IX),



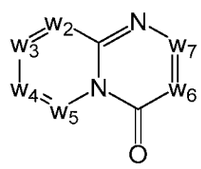
(XI), o



(XII)

o una forma del mismo.

Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la

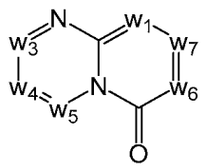


(II)

Fórmula (II):

o una forma del mismo.

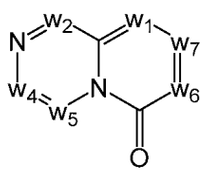
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o una forma del mismo.

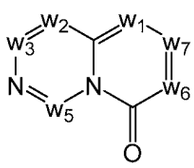
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

o una forma del mismo.

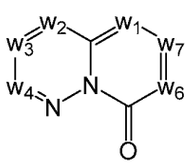
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o una forma del mismo.

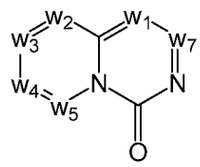
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VI):



(VI)

o una forma del mismo.

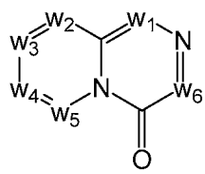
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VII):



(VII)

o una forma del mismo.

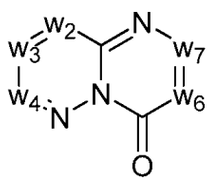
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VIII):



(VIII)

o una forma del mismo.

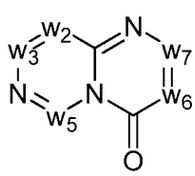
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IX):



(IX)

o una forma del mismo.

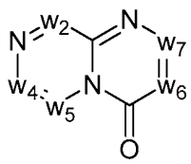
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (X):



(X)

o una forma del mismo.

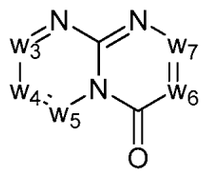
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (XI):



(XI)

o una forma del mismo.

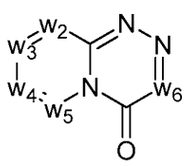
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (XII):



(XII)

o una forma del mismo.

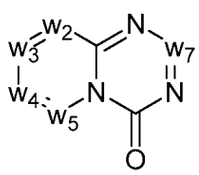
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (XIII):



(XIII)

o una forma del mismo.

Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (XIV):

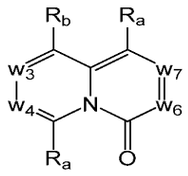


(XIV)

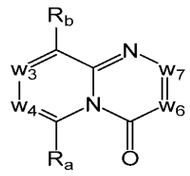
o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa, Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa),

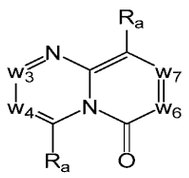
Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIIa) o Fórmula (XIVa), respectivamente:



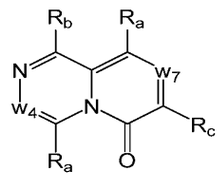
(Ia),



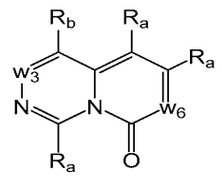
(IIa),



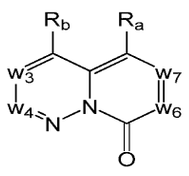
(IIIa),



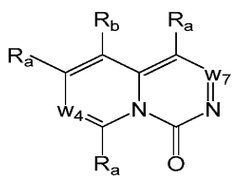
(IVa),



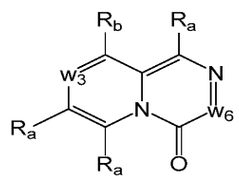
(Va),



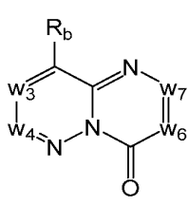
(VIa),



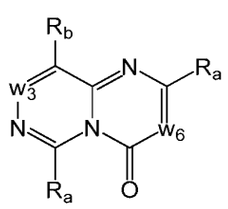
(VIIa),



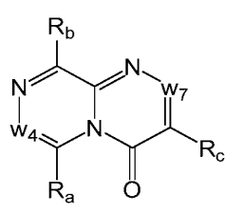
(VIIIa),



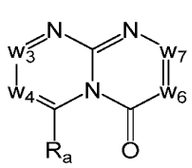
(IXa),



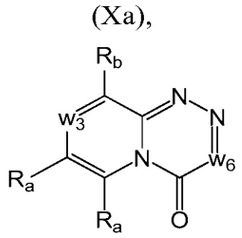
(Xa),



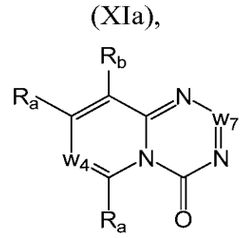
(XIa),



(XIIa),



(XIIIa), o



(XIVa)

o una forma del mismo

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o

N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IVa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (Va), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa, uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIIa), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (Xa), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente

$C\text{-}R_a$ o N; o,

cuando w_3 es $C\text{-}R_2$, entonces w_6 es $C\text{-}R_1$ y w_4 y w_7 son independientemente $C\text{-}R_a$ o N; o,

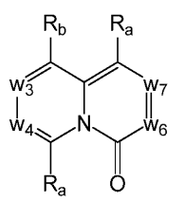
cuando w_4 es $C\text{-}R_1$, entonces w_7 es $C\text{-}R_2$ y w_3 es $C\text{-}R_a$ o N y w_6 es $C\text{-}R_c$ o N; o,

cuando w_4 es $C\text{-}R_2$, entonces w_7 es $C\text{-}R_1$ y w_3 es $C\text{-}R_a$ o N y w_6 es $C\text{-}R_c$ o N.

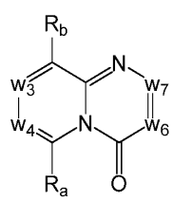
En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIIa), uno de w_3 y w_6 es $C\text{-}R_1$ y el otro es $C\text{-}R_2$, siempre que, cuando w_3 es $C\text{-}R_1$, entonces w_6 es $C\text{-}R_2$; o, cuando w_3 es $C\text{-}R_2$, entonces w_6 es $C\text{-}R_1$.

En una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIVa), uno de w_4 y w_7 es $C\text{-}R_1$ y el otro es $C\text{-}R_2$, siempre que, cuando w_4 es $C\text{-}R_1$, entonces w_7 es $C\text{-}R_2$; o, cuando w_4 es $C\text{-}R_2$, entonces w_7 es $C\text{-}R_1$.

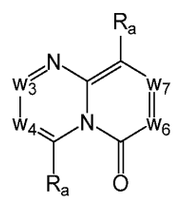
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) o Fórmula (XII) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (XIa) o Fórmula (XIIa), respectivamente:



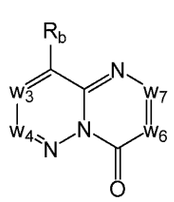
(Ia),



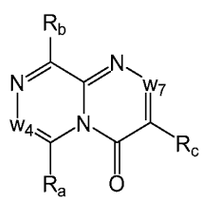
(IIa),



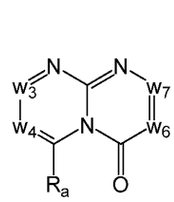
(IIIa),



(IXa),



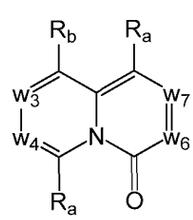
(XIa), o



(XIIa)

o una forma del mismo.

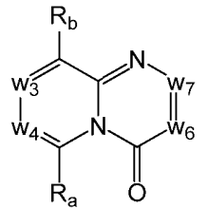
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una forma del mismo.

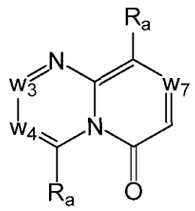
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIa):



(IIa)

o una forma del mismo.

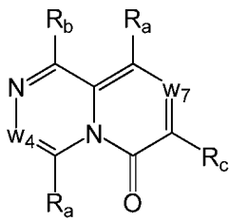
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o una forma del mismo.

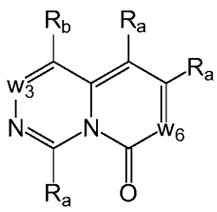
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IV) es un compuesto de la Fórmula (IVa):



(IVa)

o una forma del mismo.

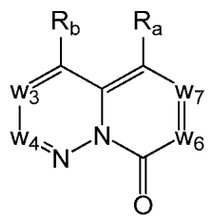
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (Va):



(Va)

o una forma del mismo.

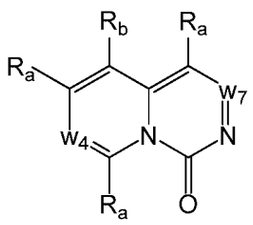
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VI) es un compuesto de la Fórmula (VIa:



(VIa)

o una forma del mismo.

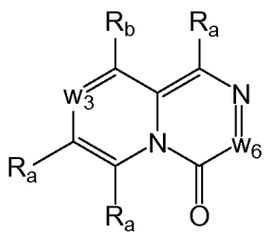
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VIIa):



(VIIa)

o una forma del mismo

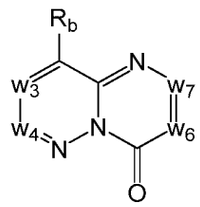
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (VIII) es un compuesto de la Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

o una forma del mismo.

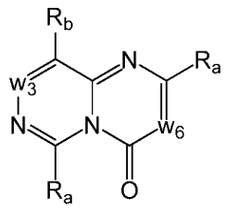
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (IX) es un compuesto de la Fórmula (IXa):



(IXa)

o una forma del mismo.

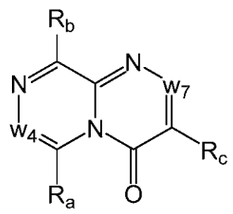
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (X) es un compuesto de la Fórmula (Xa):



(Xa)

o una forma del mismo.

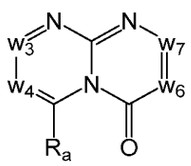
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XI) es un compuesto de la Fórmula (XIa):



(XIa)

o una forma del mismo.

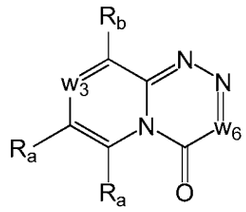
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XII) es un compuesto de la Fórmula (XIIa):



(XIIa)

o una forma del mismo.

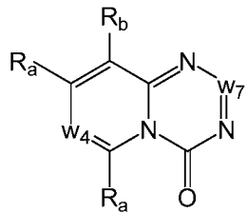
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XIII) es un compuesto de la Fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

o una forma del mismo.

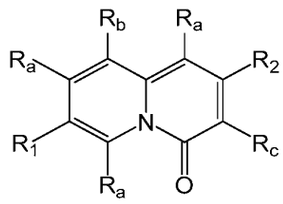
Otra modalidad del compuesto de la Fórmula (XIV) es un compuesto de la Fórmula (XIVa):



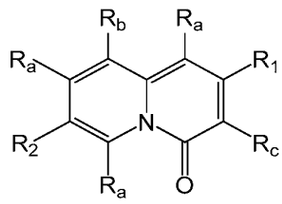
(XIVa)

o una forma del mismo.

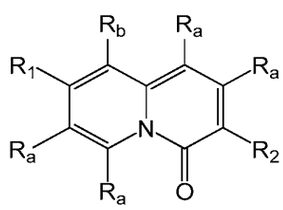
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia) es un compuesto de la Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3) o Fórmula (Ia4):



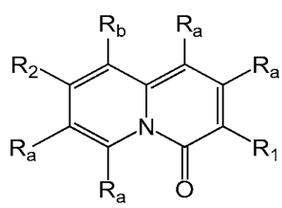
(Ia1),



(Ia2),



(Ia3) o

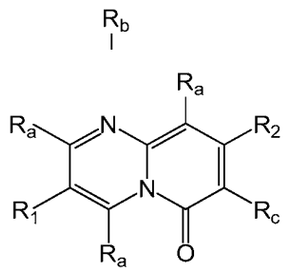


(Ia4)

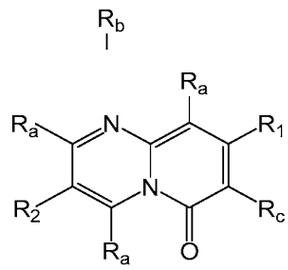
o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3) o Fórmula (IIa4):

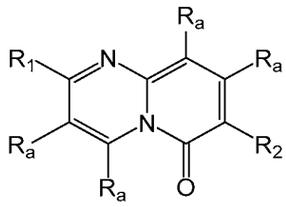
o una forma del mismo.



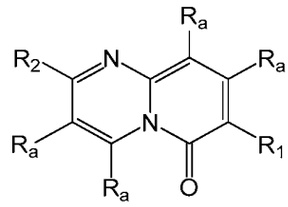
(IIIa1),



(IIIa2),



(IIIa3) o

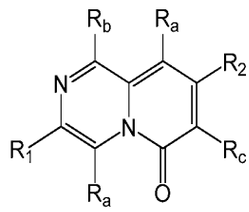


(IIIa4)

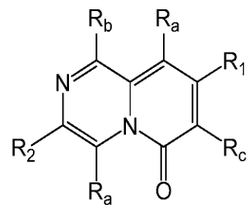
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un compuesto de la Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3) o Fórmula (IIIa4):

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IVa) incluye un compuesto de la Fórmula (IVa1) o Fórmula (IVa2):



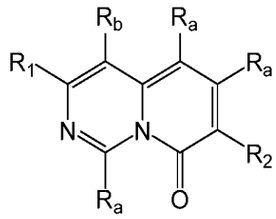
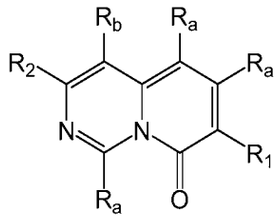
(IVa1) o



(IVa2)

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Va) es un compuesto de la Fórmula (Va1) o Fórmula (Va2):

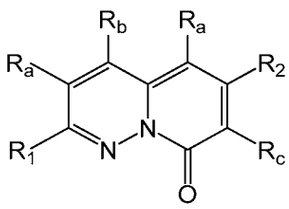
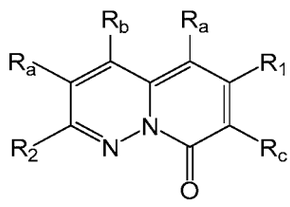



(Va1) o (Va2)

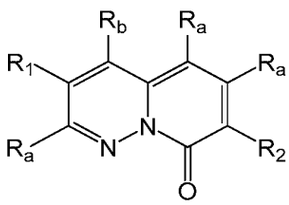
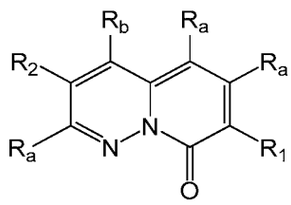
o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa es un compuesto de la Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VIa3) o Fórmula (VIa4):

o una forma del mismo.

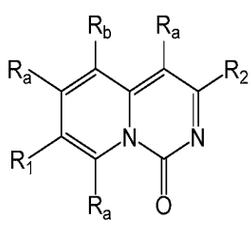
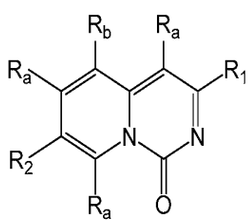



(VIa1), (VIa2),

(VIa3) o (VIa4)

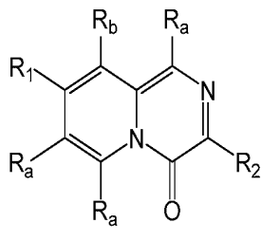
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIa) incluye un compuesto de la Fórmula (VIIa1) o Fórmula (VIIa2)

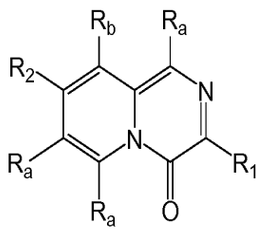
(VIIa1) o (VIIa2)

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIIa) es un compuesto de la Fórmula (VIIIa1) o la Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa1) o

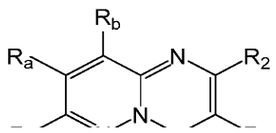


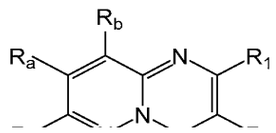
(VIIIa2)

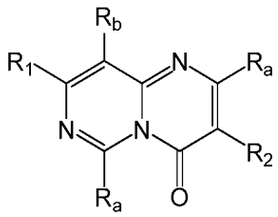
o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa) es un compuesto de la Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3) o Fórmula (IXa4):

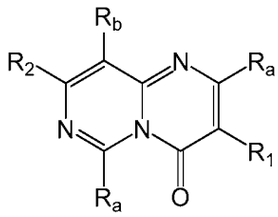
o una forma del mismo.



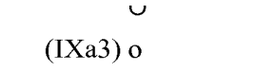




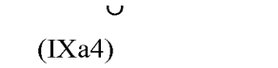
(Xa1) o



(Xa2)



(IXa3) o

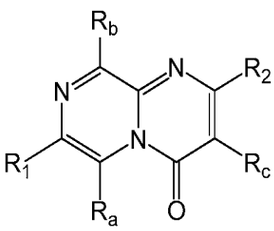


(IXa4)

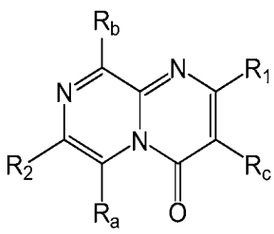
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Xa) es un compuesto de la Fórmula (Xa1) o Fórmula (Xa2):

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIa) es un compuesto de la Fórmula (XIa1) o Fórmula (XIa2):



(XIa1) o

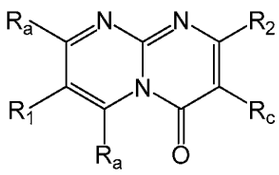


(XIa2)

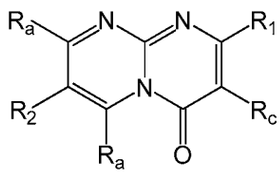
o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa) es un compuesto de la

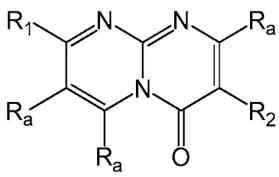
Fórmula (XIIa1), Fórmu1a (XIIa2), Fórmula (XIIa3) o Fórmula (XIIa4):



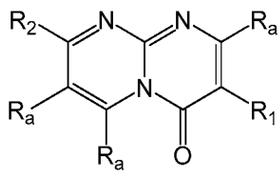
(XIIa1),



(XIIa2),



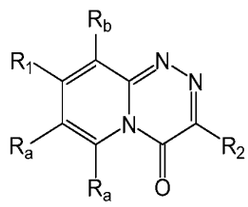
(XIIa3) o



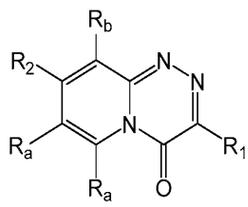
(XIIa4)

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIIa1), Fórmu1a (XIIIa2):



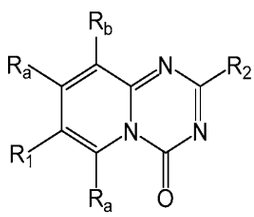
(XIIIa1) o



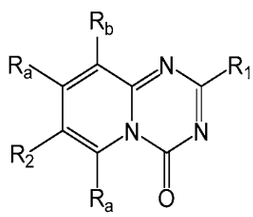
(XIIIa2)

o una forma del mismo.

Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIVa) es un compuesto de la Fórmula (XIVa1) o la Fórmu1a (XIVa2):



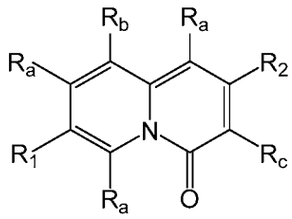
(XIVa1) o



(XIVa2)

o una forma del mismo.

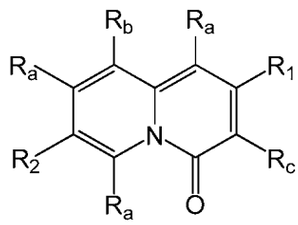
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia) es un compuesto de la Fórmula (Ia1):



(Ia1)

o una forma del mismo.

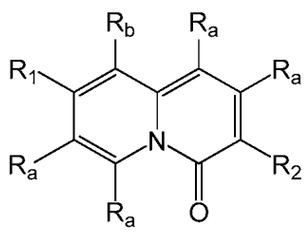
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia) es un compuesto de la Fórmula (Ia2):



(Ia2)

o una forma del mismo.

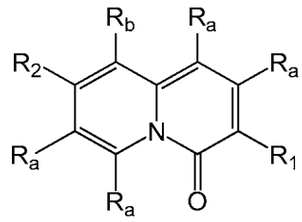
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia) es un compuesto de la Fórmula (Ia3):



(Ia3)

o una forma del mismo.

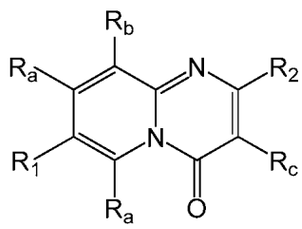
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Ia) es un compuesto de la Fórmula (Ia4)



(Ia4)

o una forma del mismo.

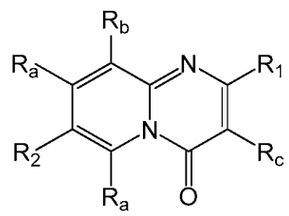
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa1):



(IIa1)

o una forma del mismo.

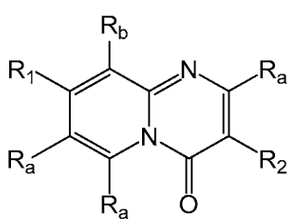
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa2):



(IIa2)

o una forma del mismo.

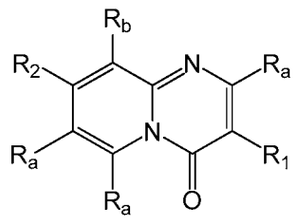
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa3):



(IIa3)

o una forma del mismo.

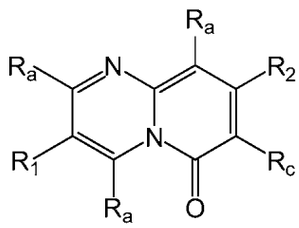
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIa) es un compuesto de la Fórmula (IIa4):



(IIa4)

o una forma del mismo.

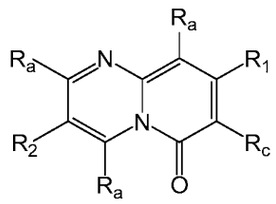
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un compuesto de la Fórmula (IIIa1):



(IIIa1)

o una forma del mismo.

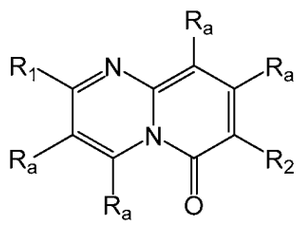
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un compuesto de la Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

o una forma del mismo.

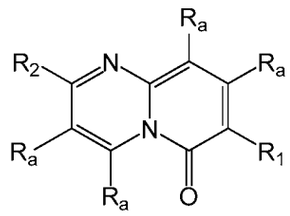
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un compuesto de la Fórmula (IIIa3):



(IIIa3)

o una forma del mismo.

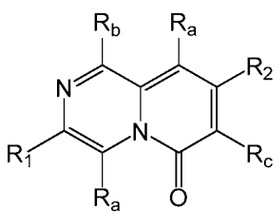
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IIIa) es un compuesto de la Fórmula (IIIa4):



(IIIa4)

o una forma del mismo.

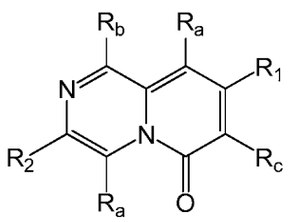
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IVa) es un compuesto de la Fórmula (IVa1):



(IVa1)

o una forma del mismo.

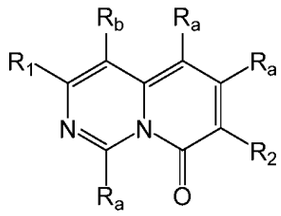
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IVa) es un compuesto de la Fórmula (IVa2):



(IVa2)

o una forma del mismo.

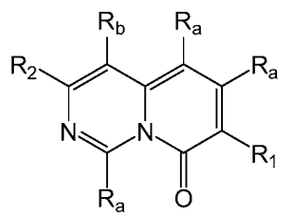
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Va) es un compuesto de la Fórmula (Va1):



(Va1)

o una forma del mismo.

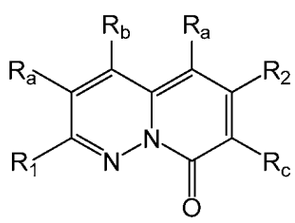
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Va) es un compuesto de la Fórmula (Va2):



(Va2)

o una forma del mismo.

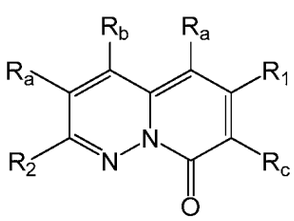
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa es un compuesto de la Fórmula (VIa1):



(VIa1)

o una forma del mismo.

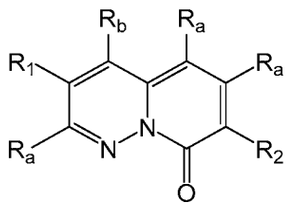
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa es un compuesto de la Fórmula (VIa2):



(VIa2)

o una forma del mismo.

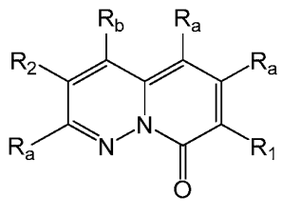
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa es un compuesto de la Fórmula (VIa3):



(VIa3)

o una forma del mismo.

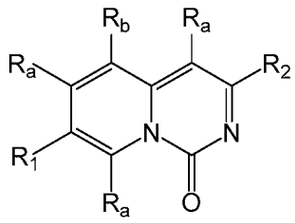
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIa es un compuesto de la Fórmula (VIa4):



(VIa4)

o una forma del mismo.

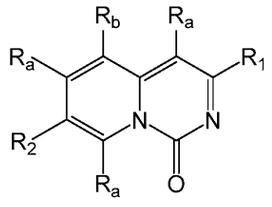
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIa) es un compuesto de la Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

o una forma del mismo.

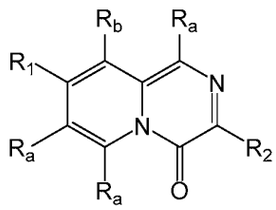
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIa) es un compuesto de la Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

o una forma del mismo.

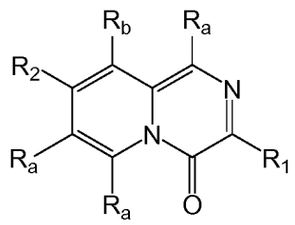
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIIa) es un compuesto de la Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

o una forma del mismo.

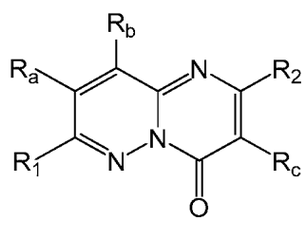
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (VIIIa) es un compuesto de la Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

o una forma del mismo.

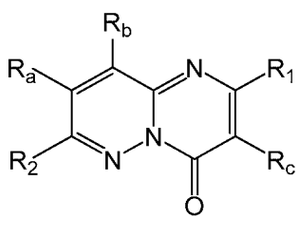
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa) es un compuesto de la Fórmula (IXa1):



(IXa1)

o una forma del mismo.

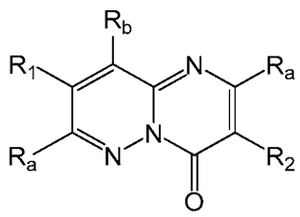
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa) es un compuesto de la Fórmula (IXa2):



(IXa2)

una forma del mismo.

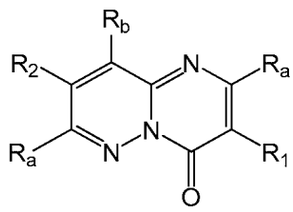
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa) es un compuesto de la Fórmula (IXa3):



(IXa3)

una forma del mismo.

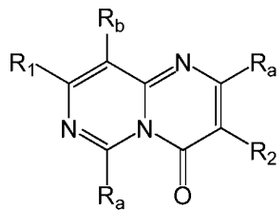
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (IXa) es un compuesto de la Fórmula (IXa4):



(IXa4)

una forma del mismo.

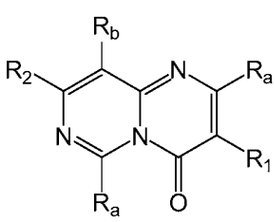
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Xa) es un compuesto de la Fórmula (Xa1):



(Xa1)

una forma del mismo.

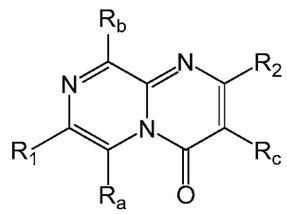
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (Xa) es un compuesto de la Fórmula (Xa2):



(Xa2)

o una forma del mismo.

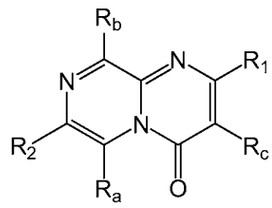
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIa) es un compuesto de la Fórmula (XIa1):



(XIa1)

o una forma del mismo.

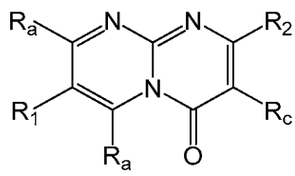
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIa) es un compuesto de la Fórmula (XIa2):



(XIa2)

o una forma del mismo

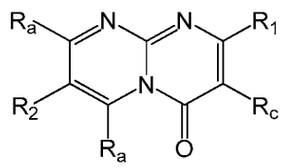
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIa1):



(XIIa1)

o una forma del mismo.

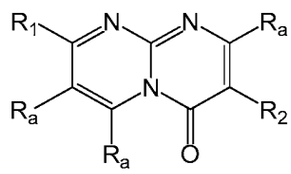
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIa2):



(XIIa2)

o una forma del mismo.

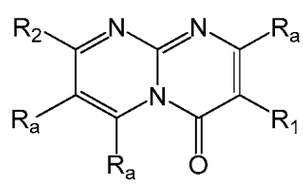
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIa3):



(XIIa3)

o una forma del mismo.

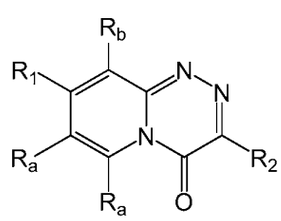
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIa4):



(XIIa4)

o una forma del mismo.

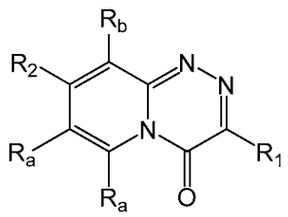
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIIa1):



(XIIIa1)

o una forma del mismo.

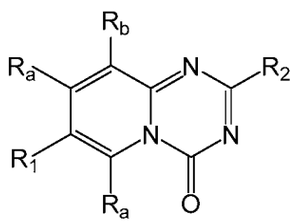
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es un compuesto de la Fórmula (XIIIa2):



(XIIIa2)

una forma del mismo.

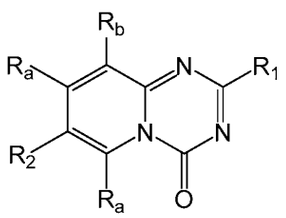
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIVa) es un compuesto de la Fórmula (XIVa1):



(XIVa1)

una forma del mismo.

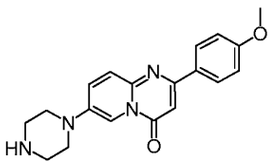
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (XIVa) es un compuesto de la Fórmula (XIVa2):



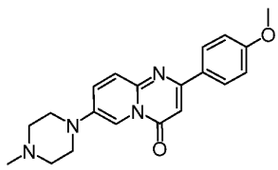
(XIVa2)

una forma del mismo.

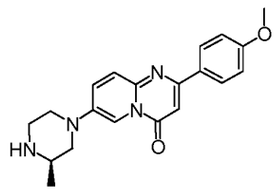
Una modalidad del compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



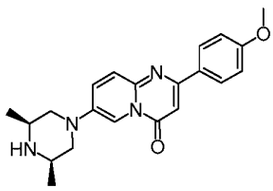
1



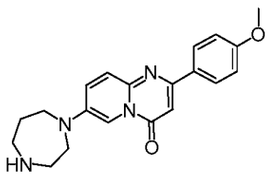
2



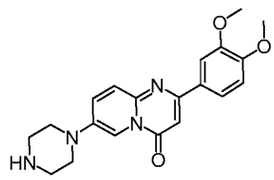
3



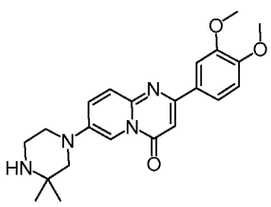
4



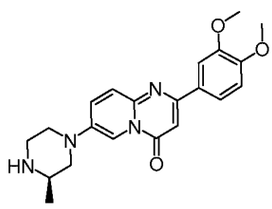
5



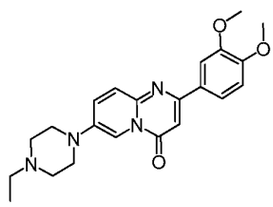
6



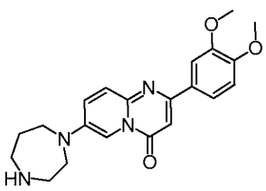
7



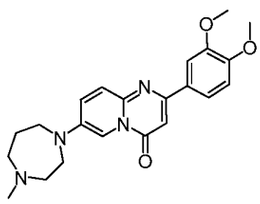
8



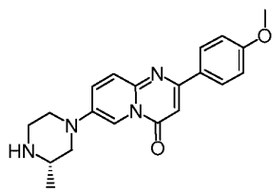
9



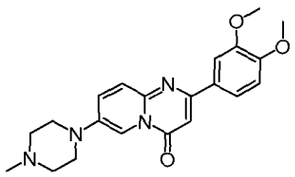
10



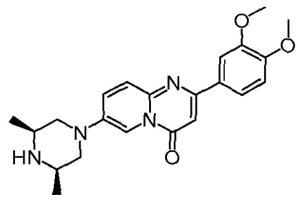
11



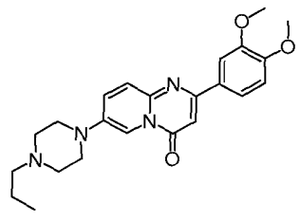
12



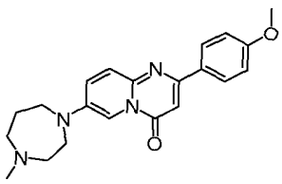
13



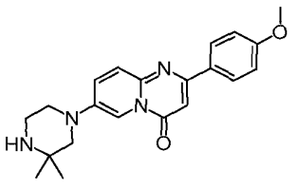
14



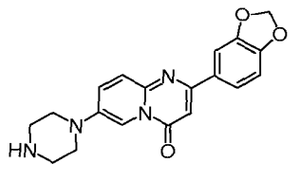
15



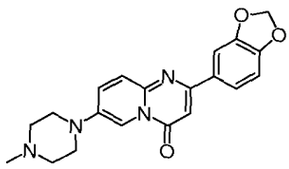
16



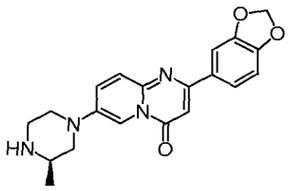
17



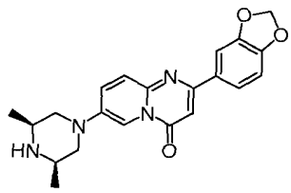
18



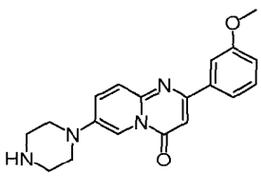
19



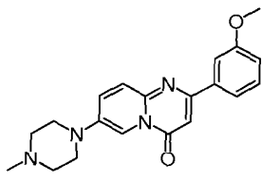
20



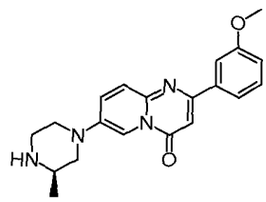
21



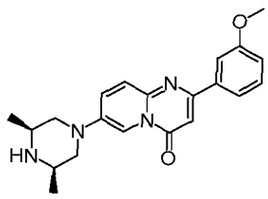
22



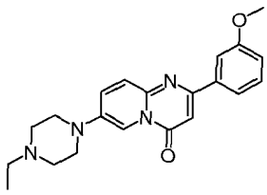
23



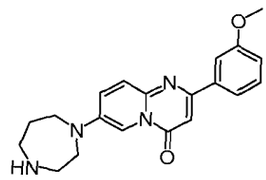
24



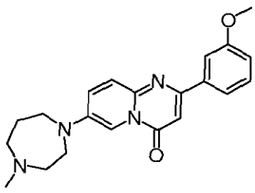
25



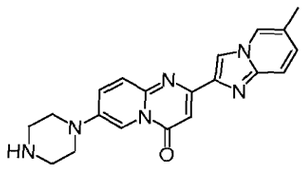
26



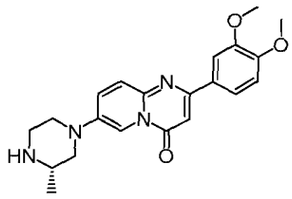
27



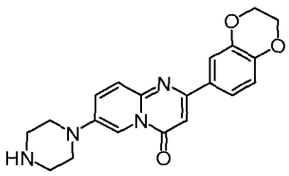
28



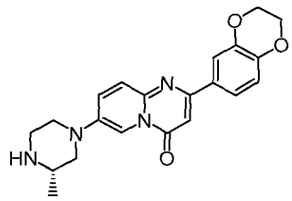
29



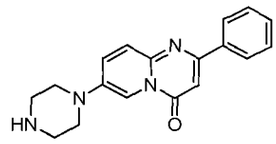
30



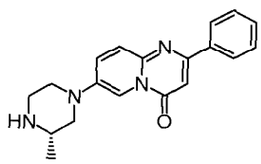
31



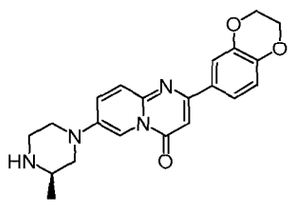
32



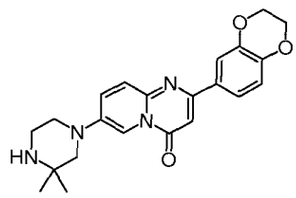
33



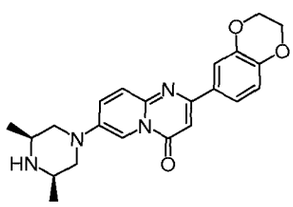
34



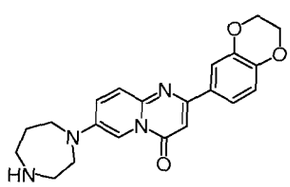
35



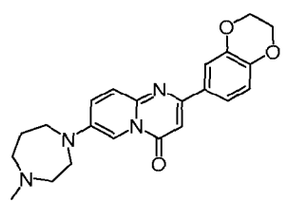
36



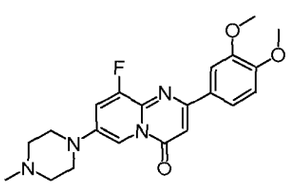
37



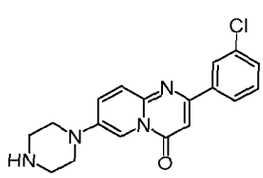
38



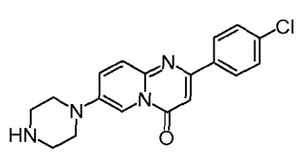
39



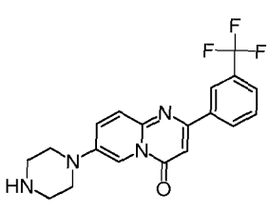
40



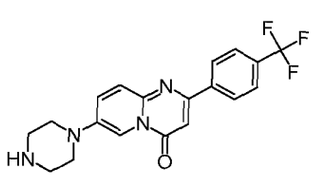
41



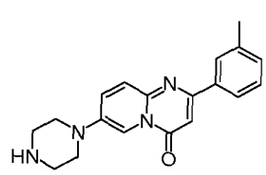
42



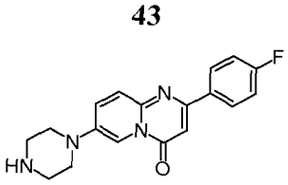
43



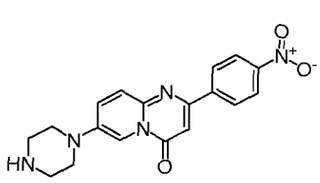
44



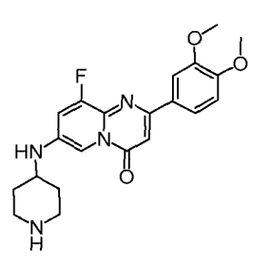
45



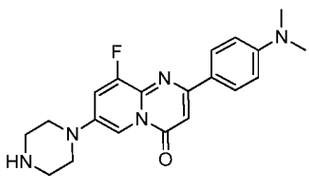
46



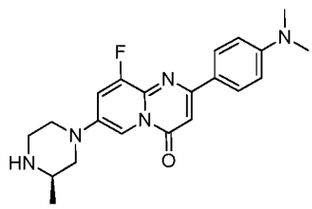
47



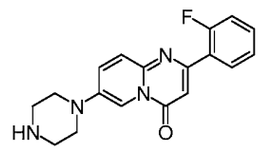
48



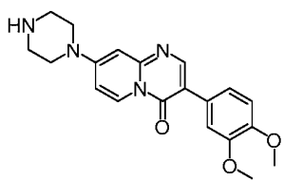
49



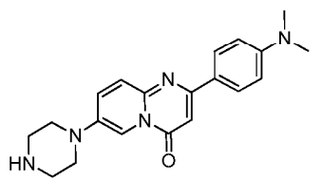
50



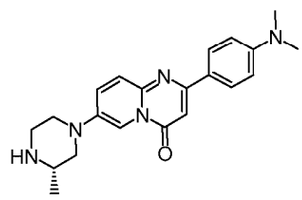
51



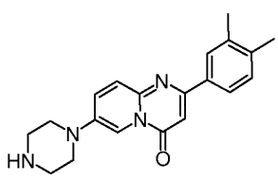
52



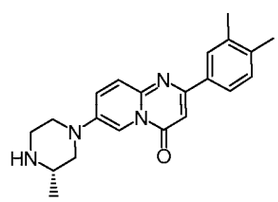
53



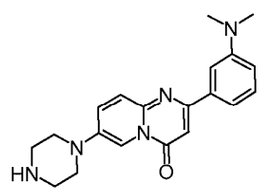
54



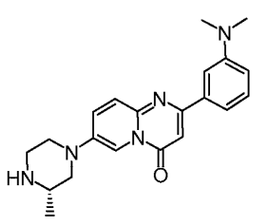
55



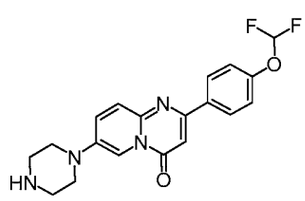
56



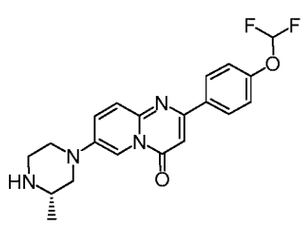
57



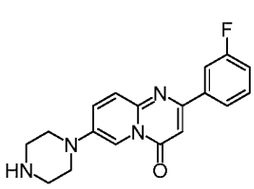
58



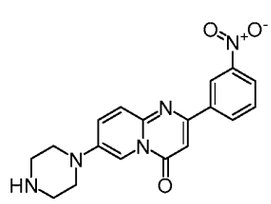
59



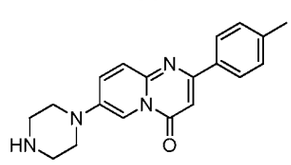
60



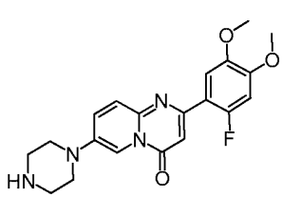
61



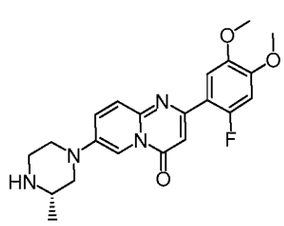
62



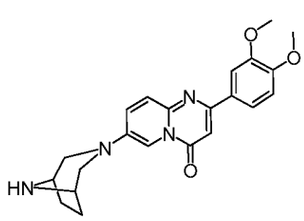
63



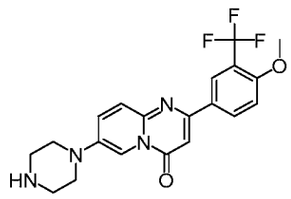
64



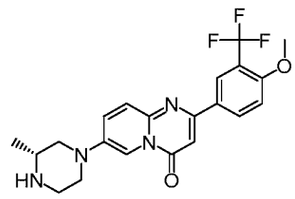
65



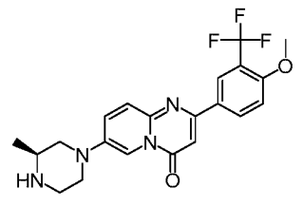
66



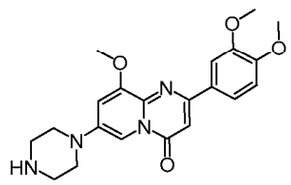
67



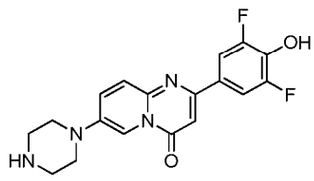
68



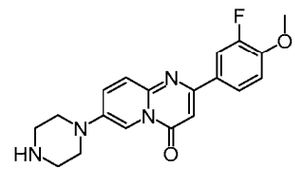
69



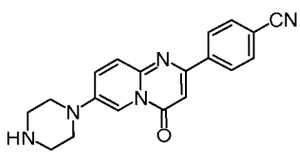
70



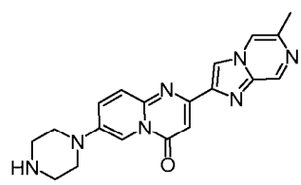
71



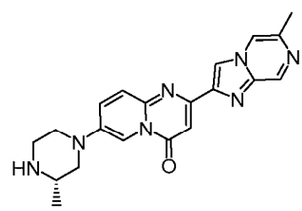
72



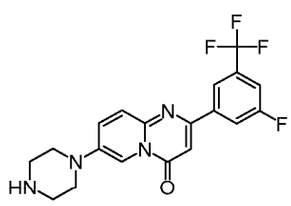
73



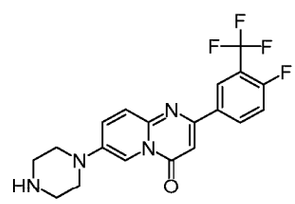
74



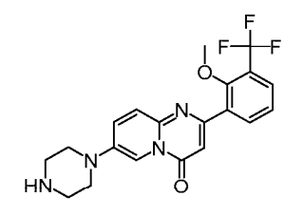
75



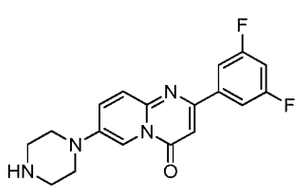
76



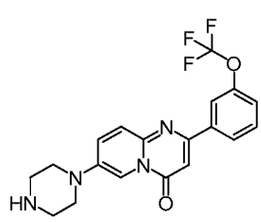
77



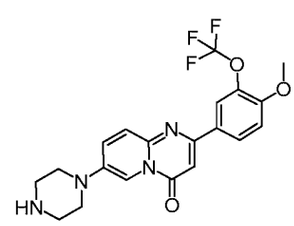
78



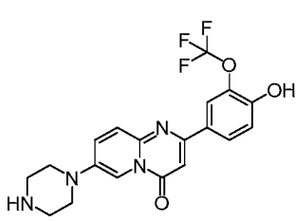
79



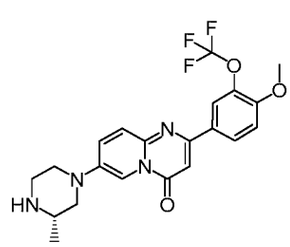
80



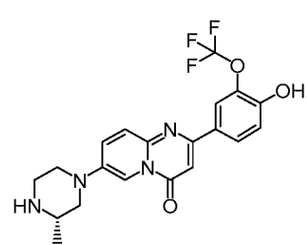
81



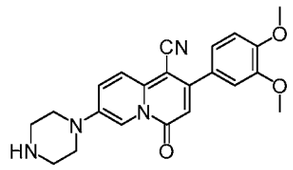
82



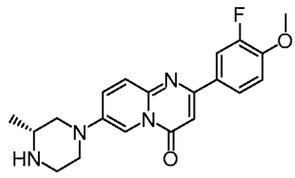
83



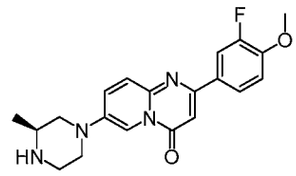
84



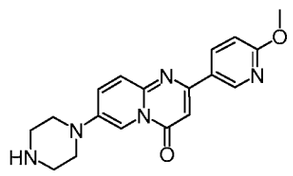
85



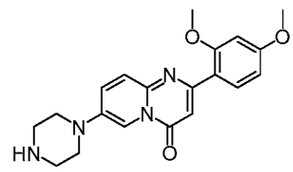
86



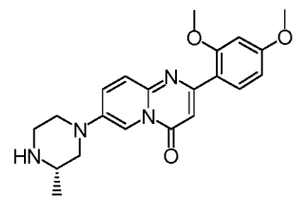
87



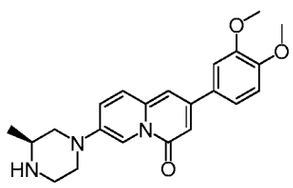
88



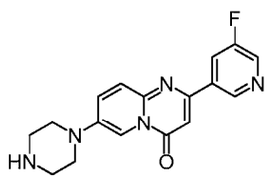
89



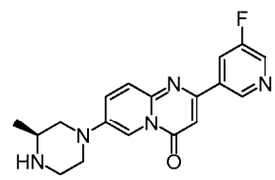
90



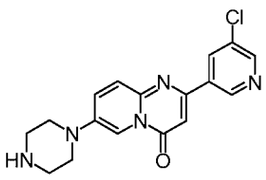
91



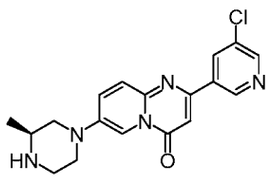
92



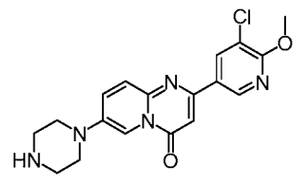
93



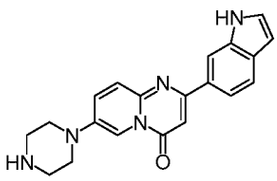
94



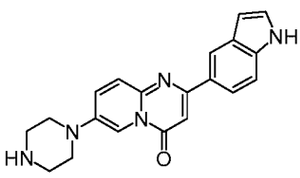
95



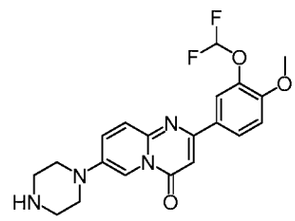
96



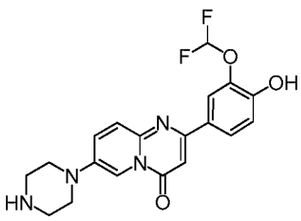
97



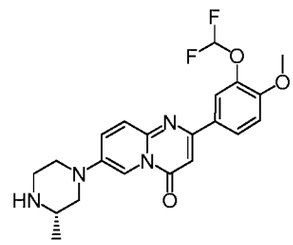
98



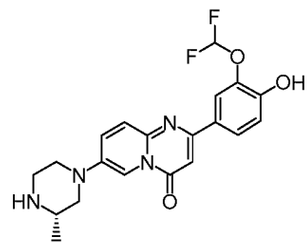
99



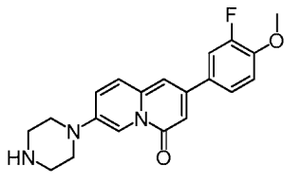
100



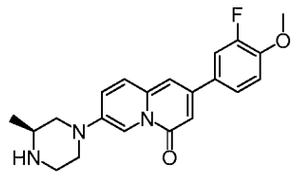
101



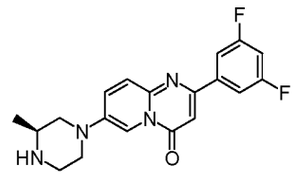
102



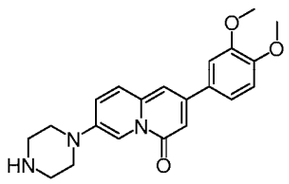
103



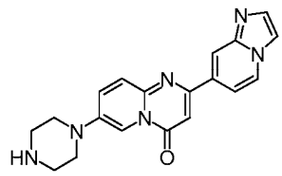
104



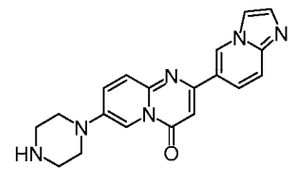
105



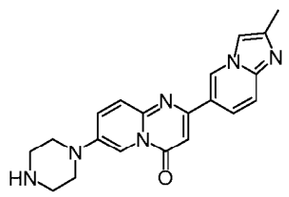
106



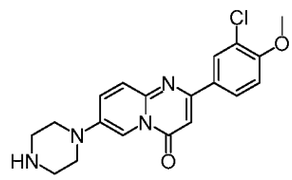
107



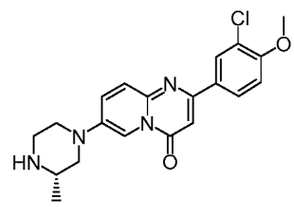
108



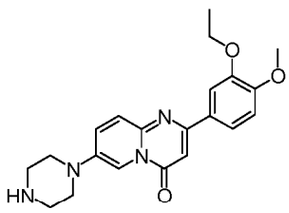
109



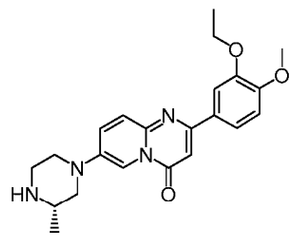
110



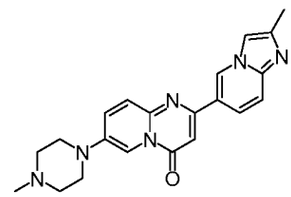
111



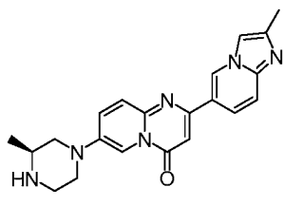
112



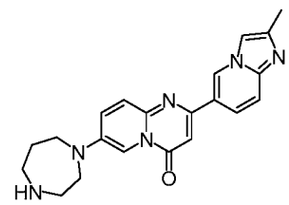
113



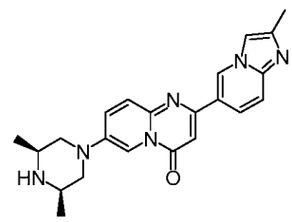
114



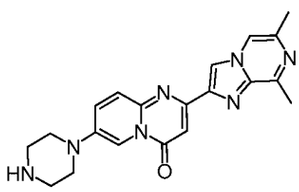
115



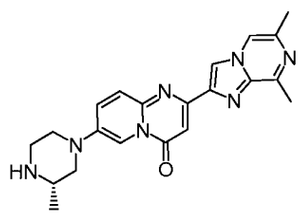
116



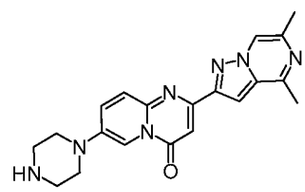
117



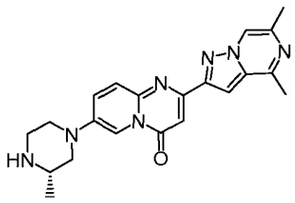
118



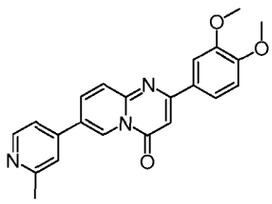
119



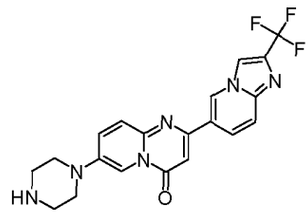
120



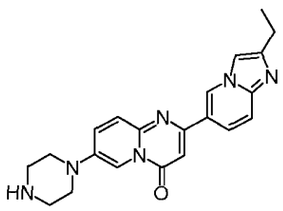
121



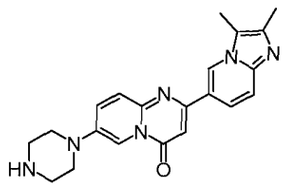
122



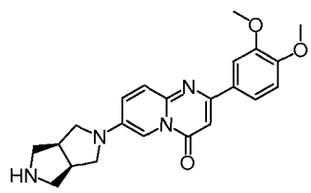
123



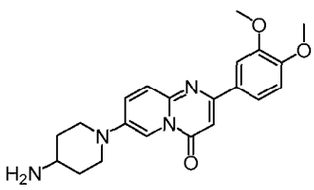
124



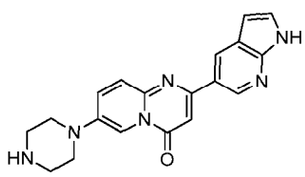
125



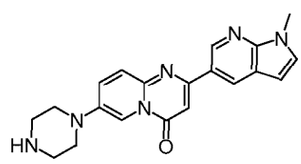
126



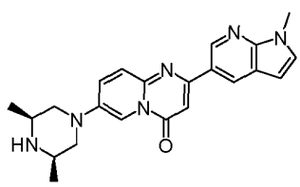
127



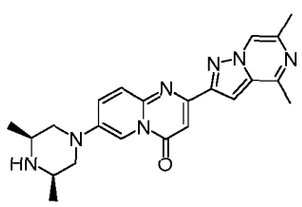
128



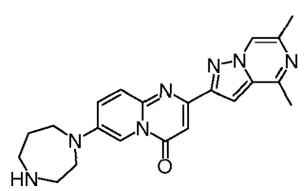
129



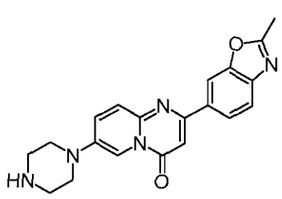
130



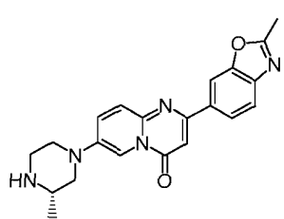
131



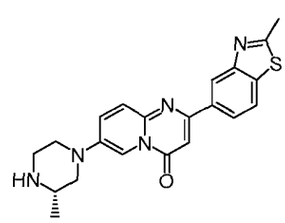
132



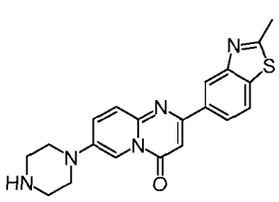
133



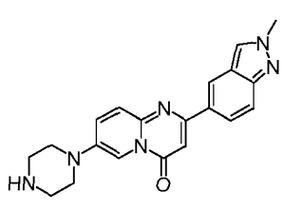
134



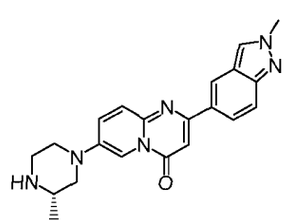
135



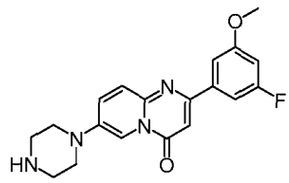
136



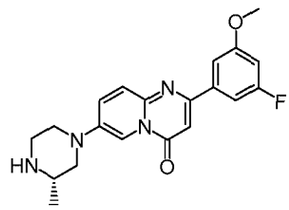
137



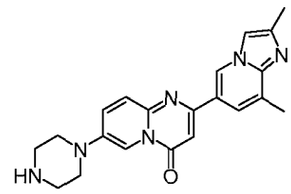
138



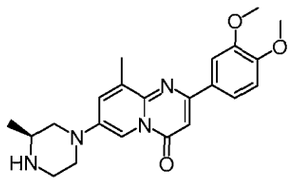
139



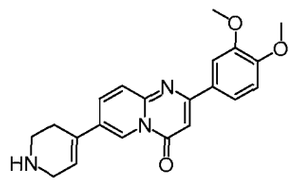
140



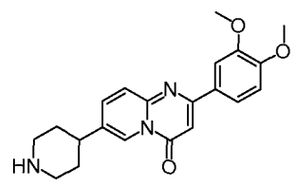
141



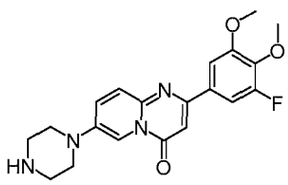
142



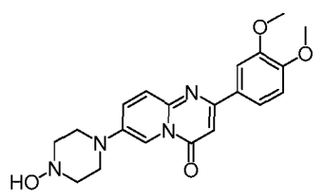
143



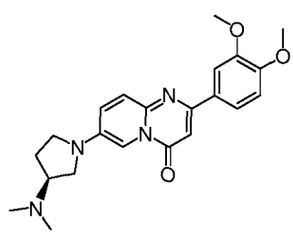
144



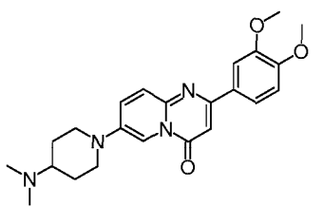
145



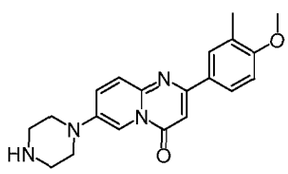
146



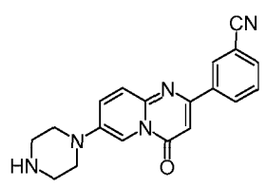
147



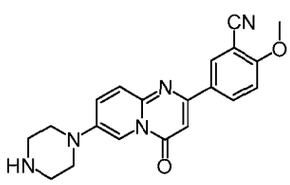
148



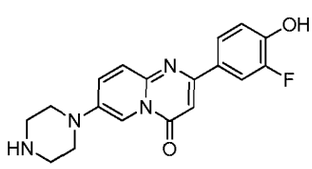
149



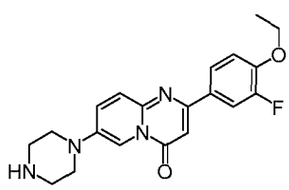
150



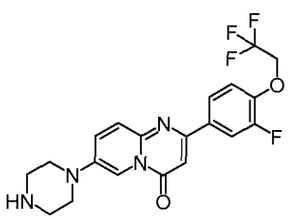
151



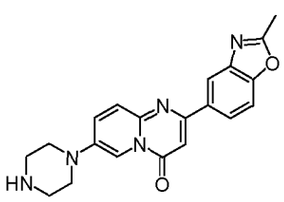
152



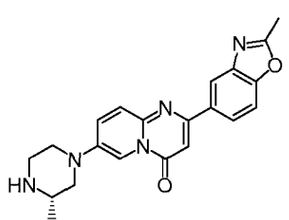
153



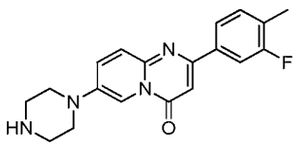
154



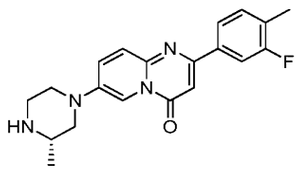
155



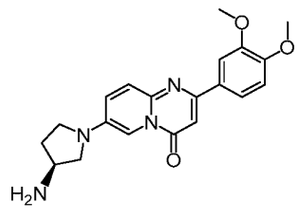
156



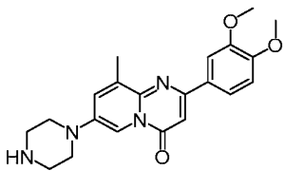
157



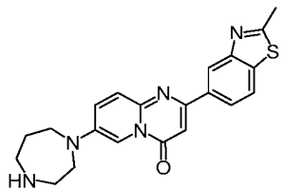
158



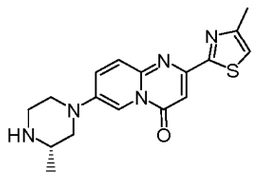
159



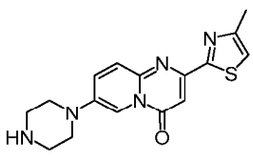
160



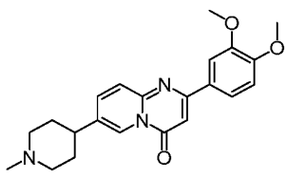
161



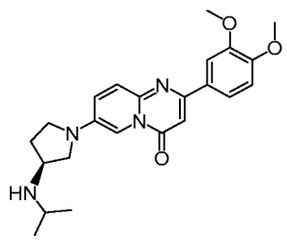
162



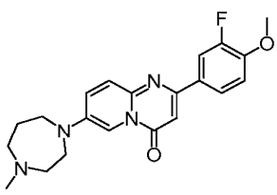
163



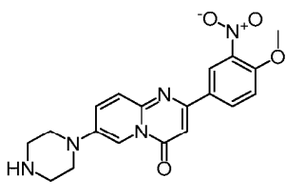
164



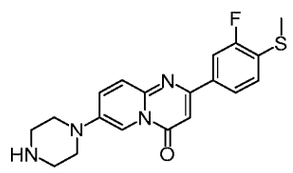
165



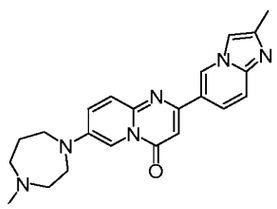
166



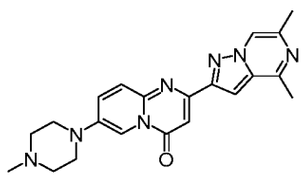
167



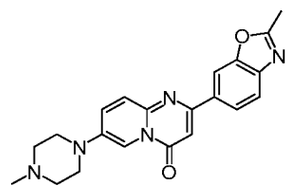
168



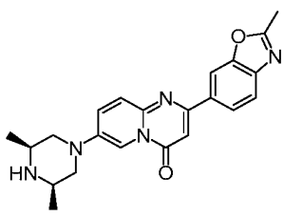
169



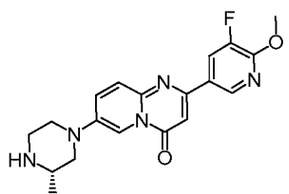
170



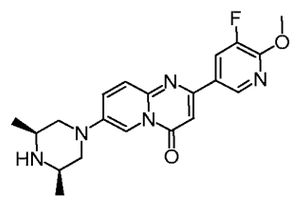
171



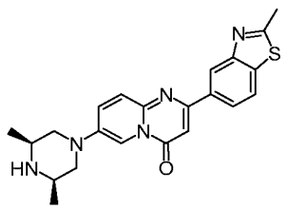
172



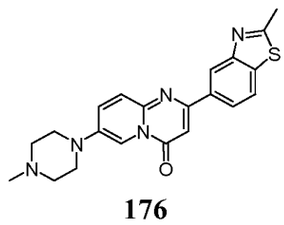
173



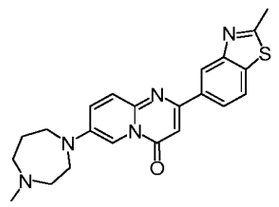
174



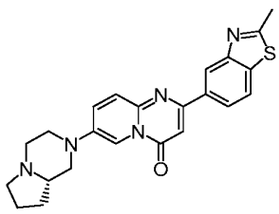
175



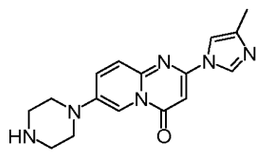
176



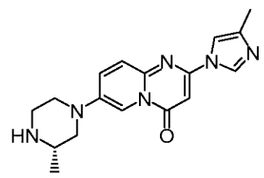
177



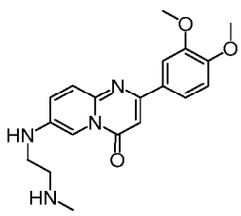
178



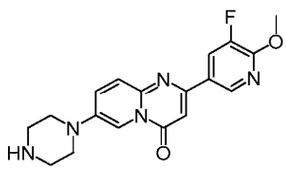
179



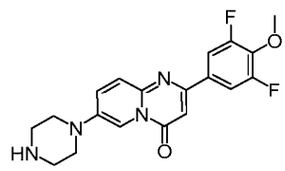
180



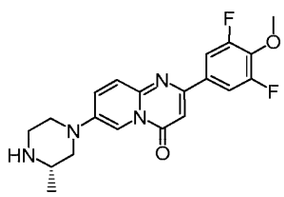
181



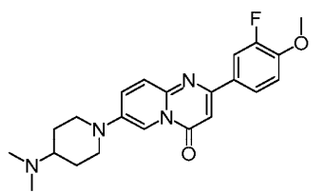
182



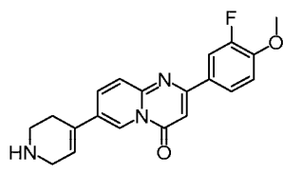
183



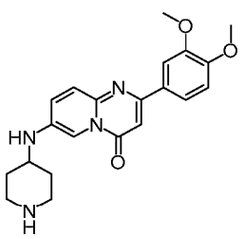
184



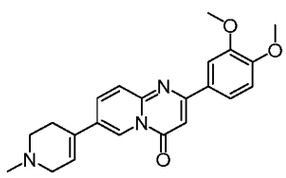
185



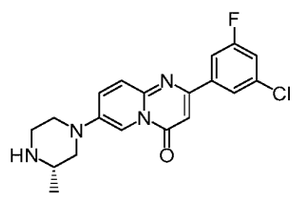
186



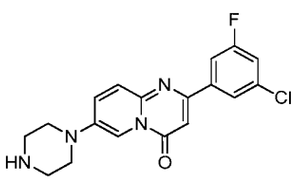
187



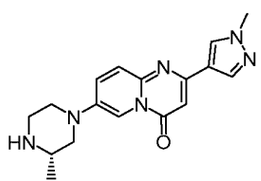
188



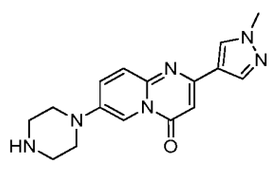
189



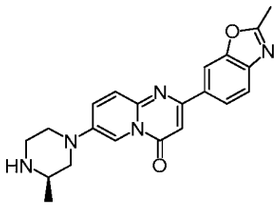
190



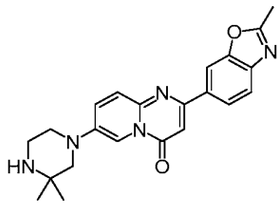
191



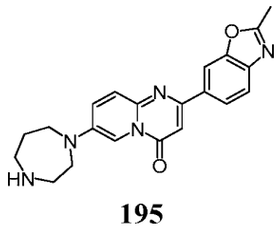
192



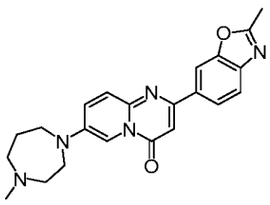
193



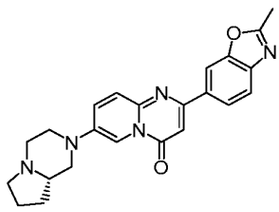
194



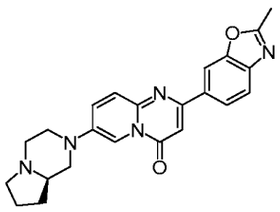
195



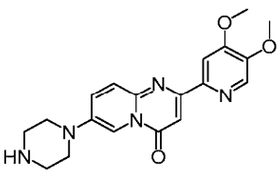
196



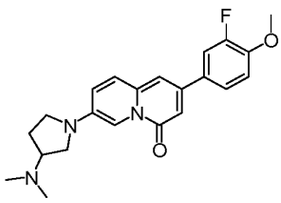
197



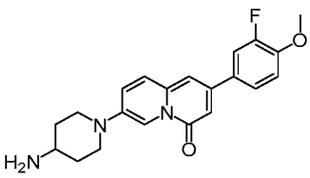
198



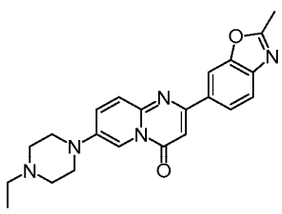
199



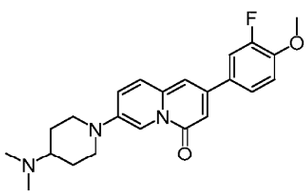
200



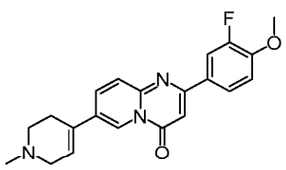
201



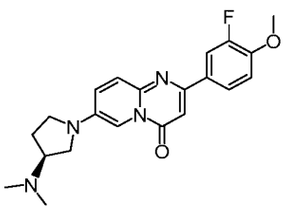
202



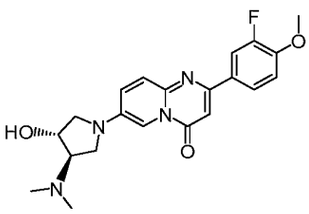
203



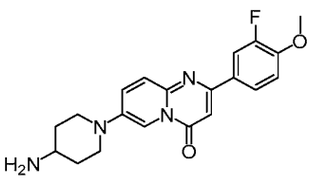
204



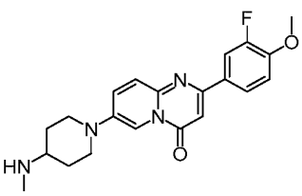
205



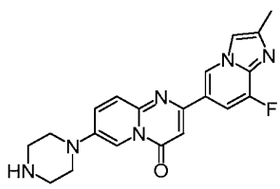
206



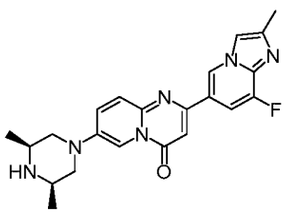
207



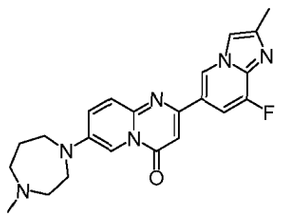
208



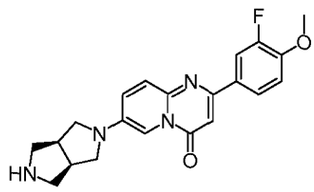
209



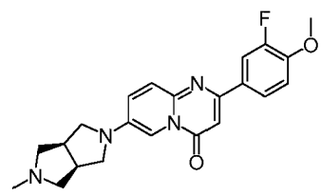
210



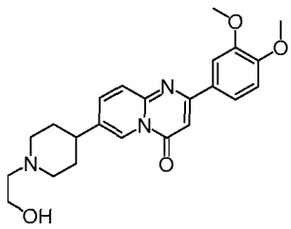
211



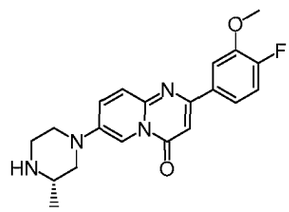
212



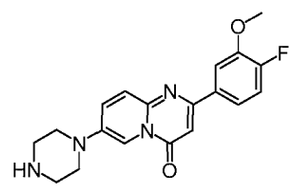
213



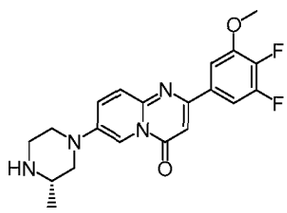
214



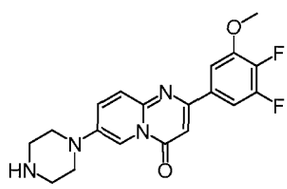
215



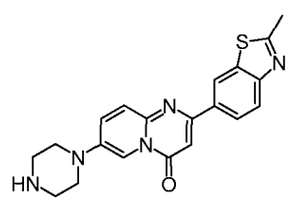
216



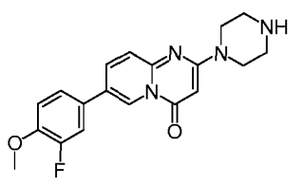
217



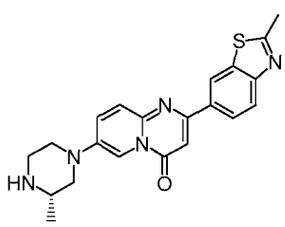
218



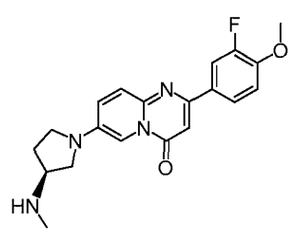
219



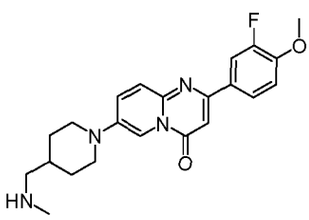
220



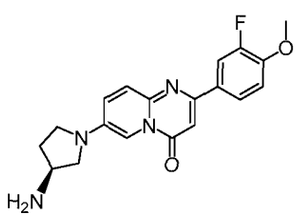
221



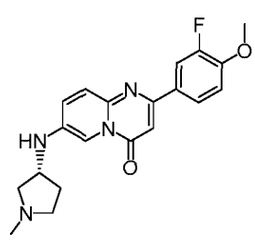
222



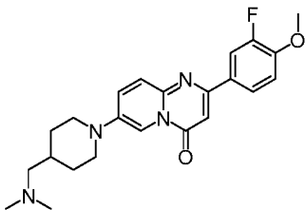
223



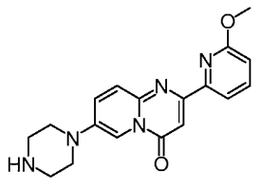
224



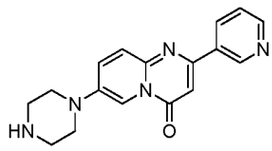
225



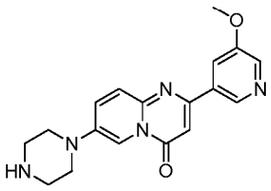
226



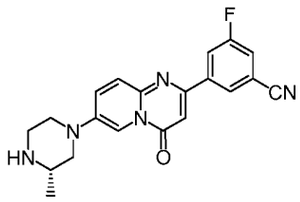
227



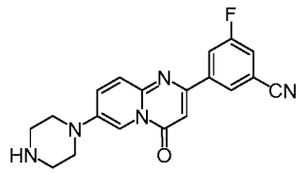
228



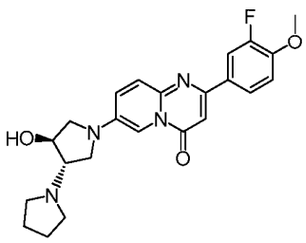
229



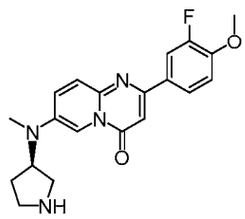
230



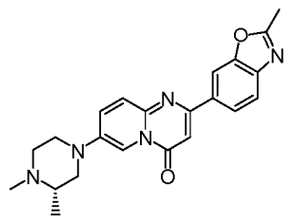
231



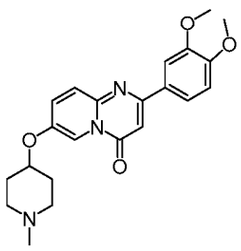
232



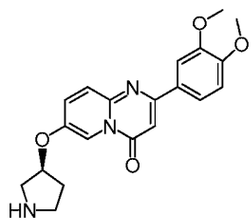
233



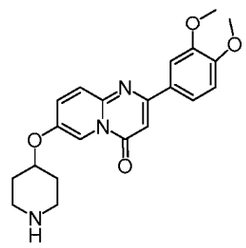
234



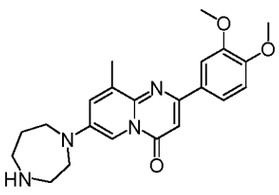
235



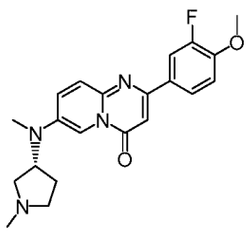
236



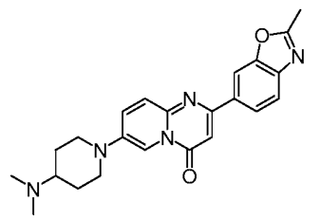
237



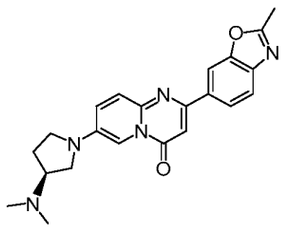
238



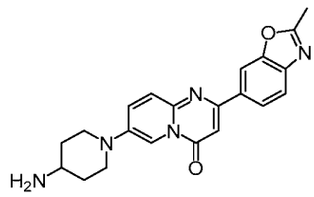
239



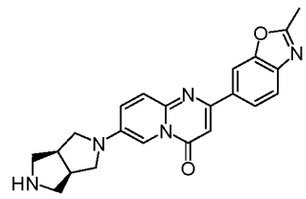
240



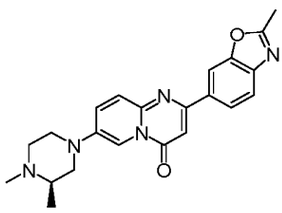
241



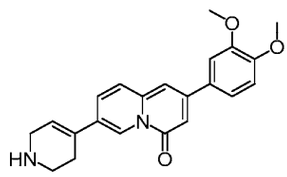
242



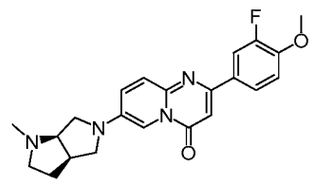
243



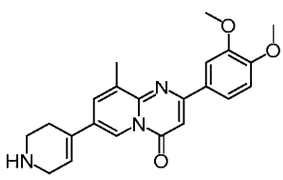
244



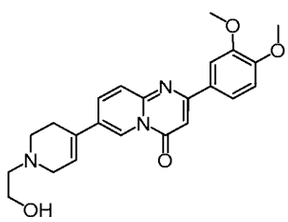
245



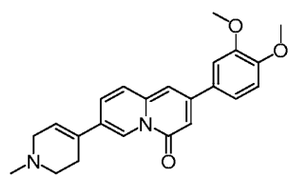
246



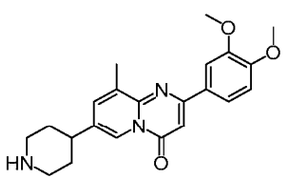
247



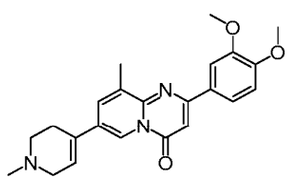
248



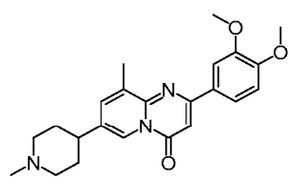
249



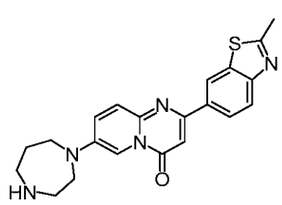
250



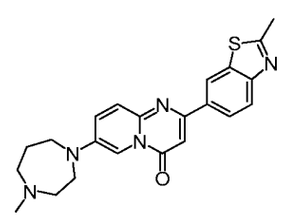
251



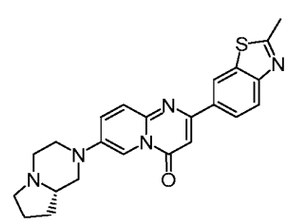
252



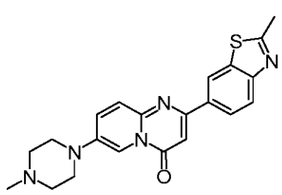
253



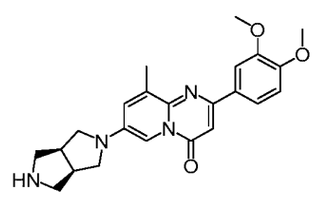
254



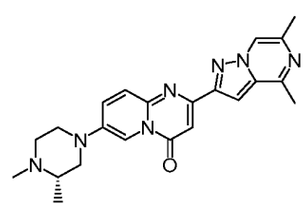
255



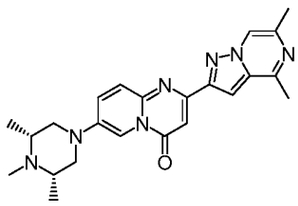
256



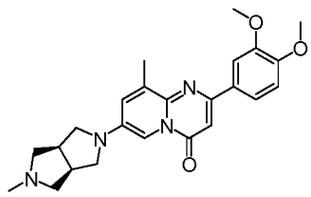
257



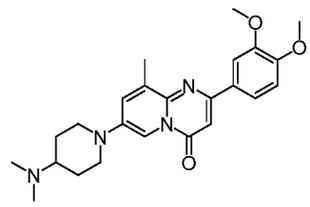
258



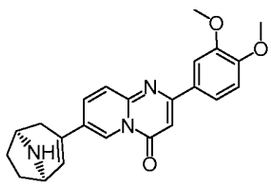
259



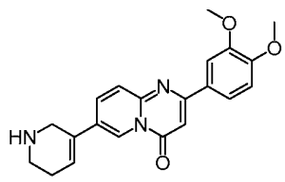
260



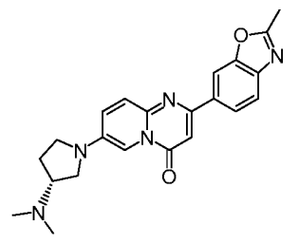
261



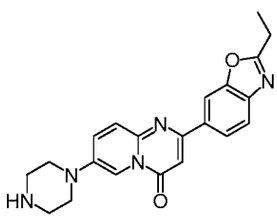
262



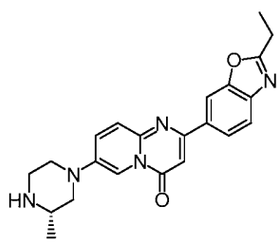
263



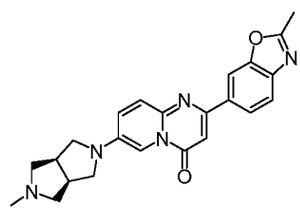
264



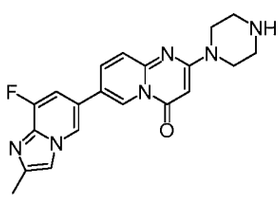
265



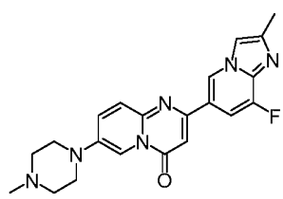
266



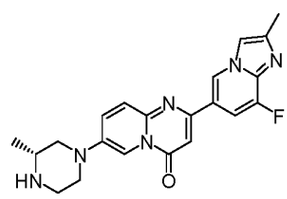
267



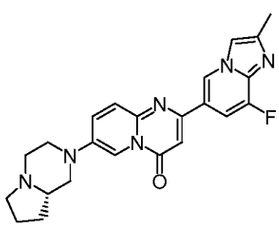
268



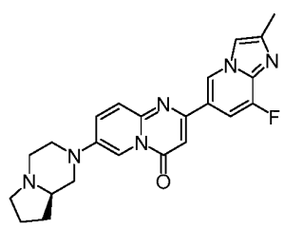
269



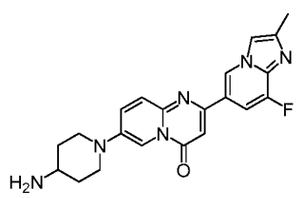
270



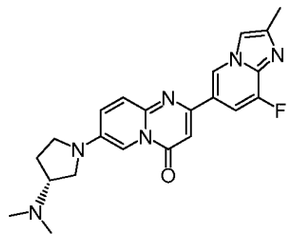
271



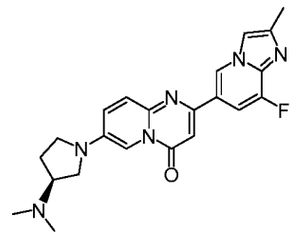
272



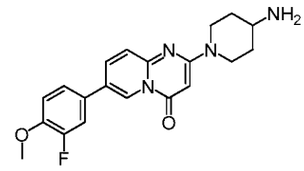
273



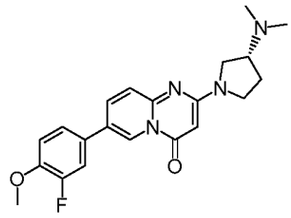
274



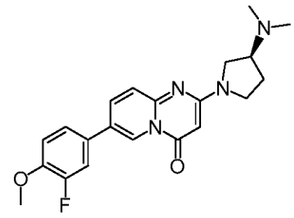
275



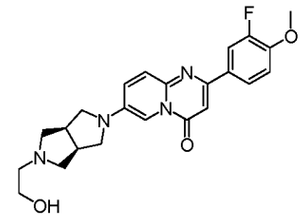
276



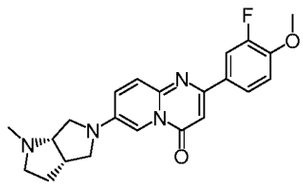
277



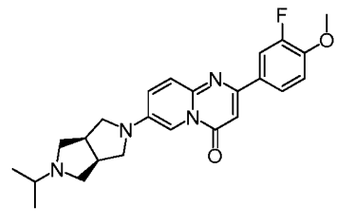
278



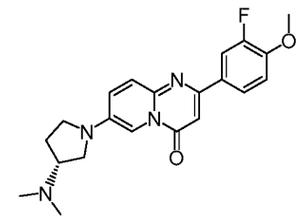
279



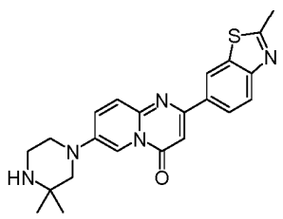
280



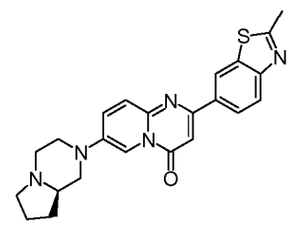
281



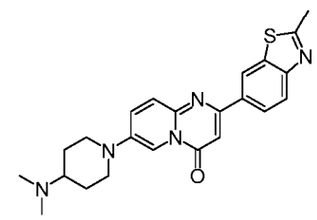
282



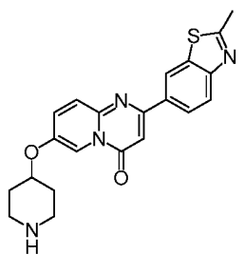
283



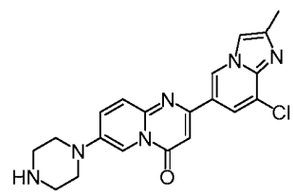
284



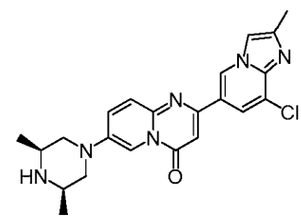
285



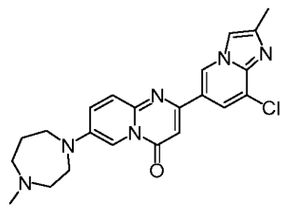
286



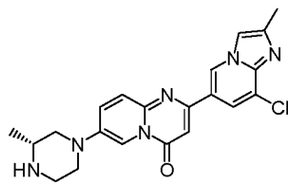
287



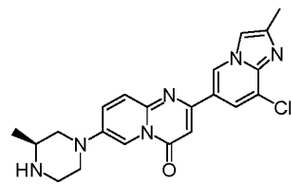
288



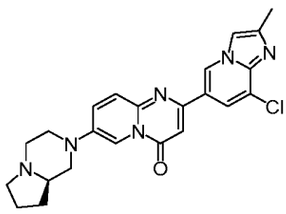
289



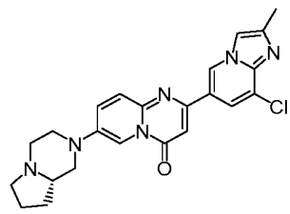
290



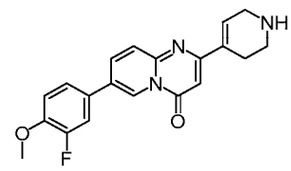
291



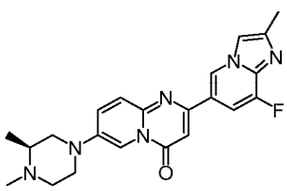
292



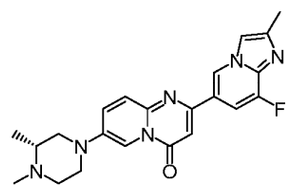
293



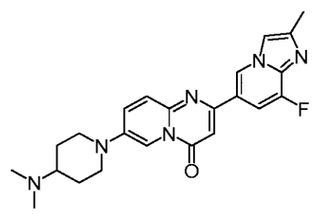
294



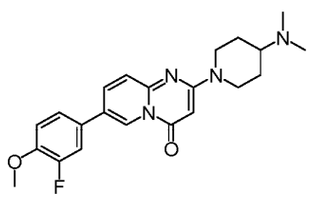
295



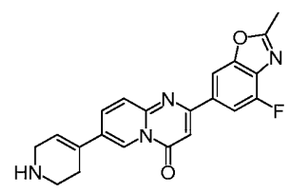
296



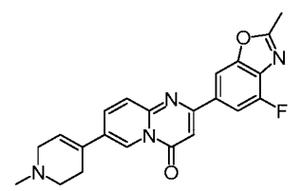
297



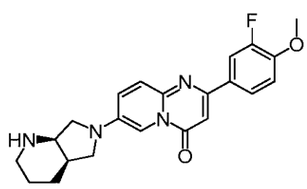
298



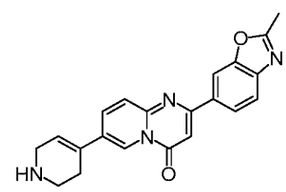
299



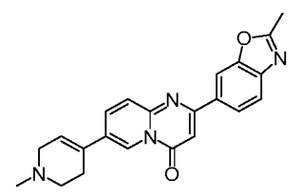
300



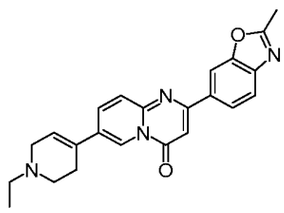
301



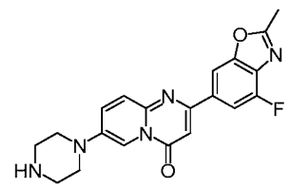
302



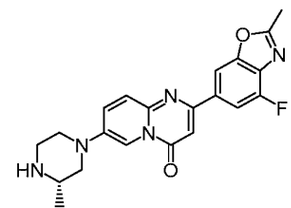
303



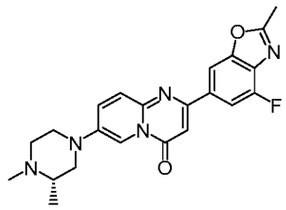
304



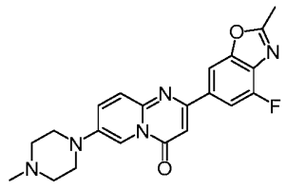
305



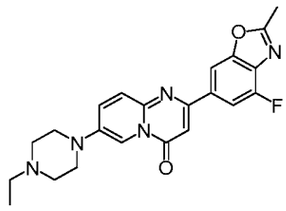
306



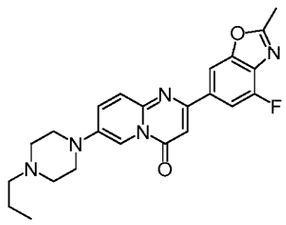
307



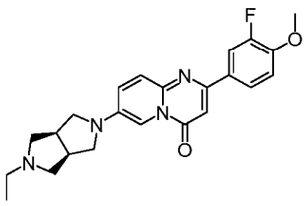
308



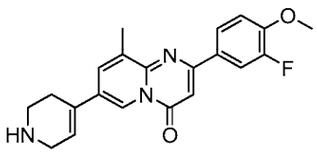
309



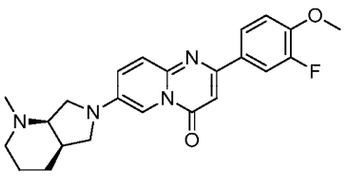
310



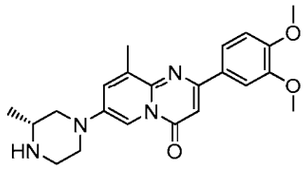
311



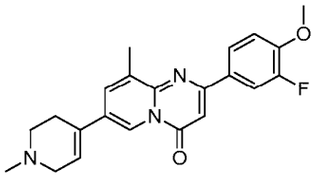
312



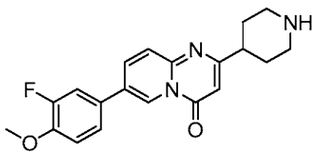
313



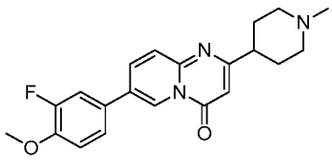
314



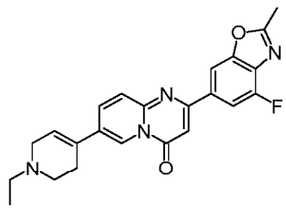
315



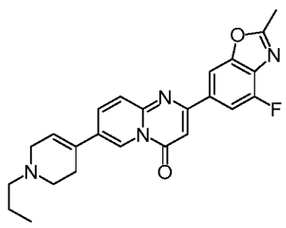
316



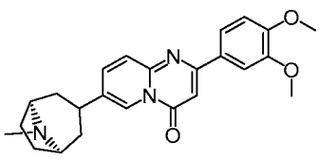
317



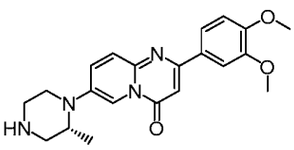
318



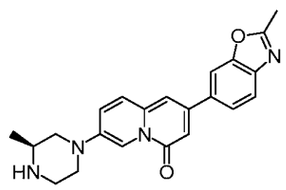
319



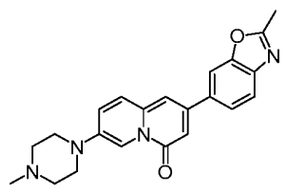
320



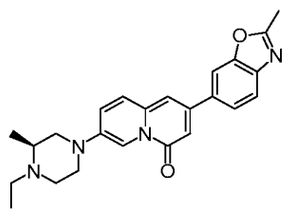
321



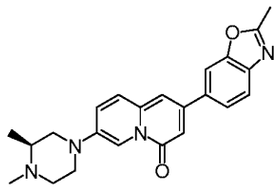
322



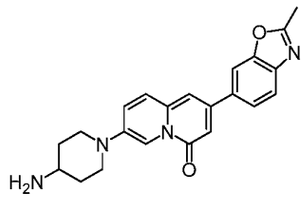
323



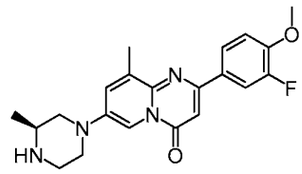
324



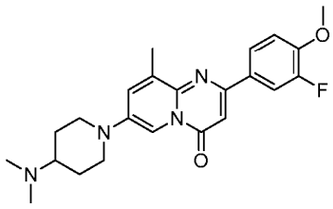
325



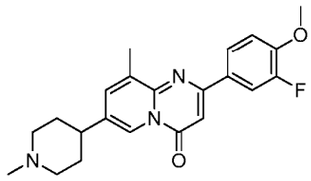
326



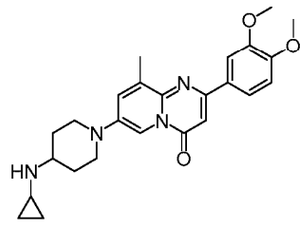
327



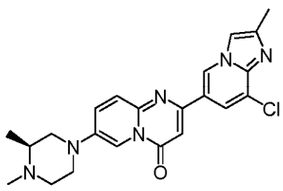
328



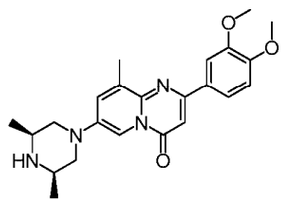
329



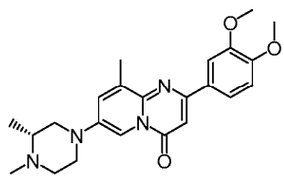
330



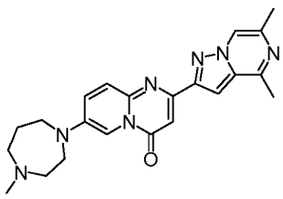
331



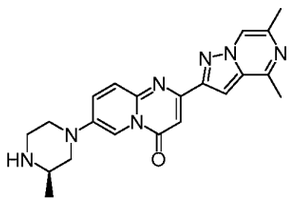
332



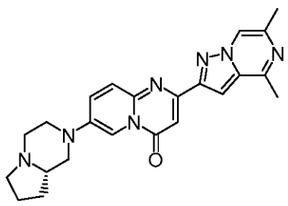
333



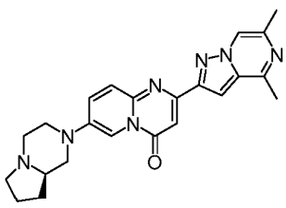
334



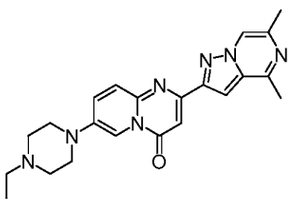
335



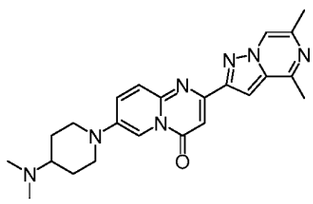
336



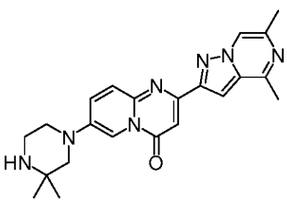
337



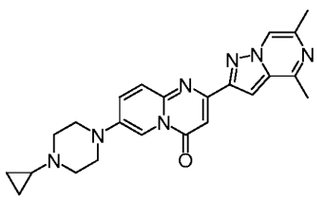
338



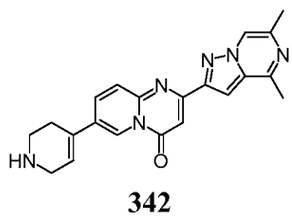
339



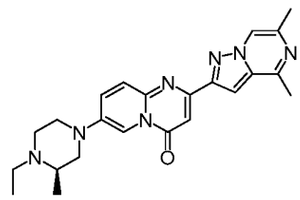
340



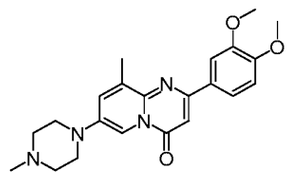
341



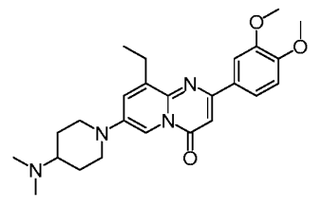
342



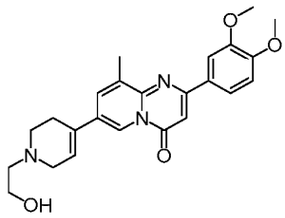
343



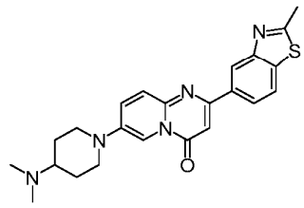
344



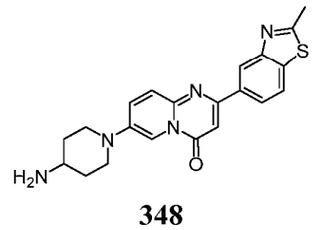
345



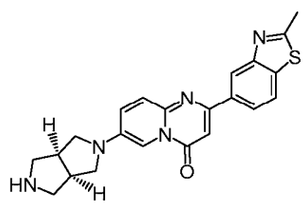
346



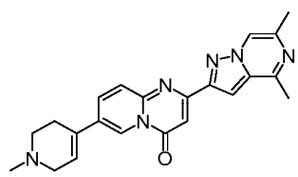
347



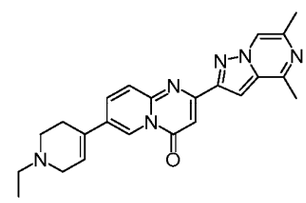
348



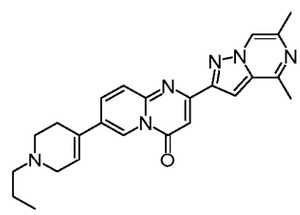
349



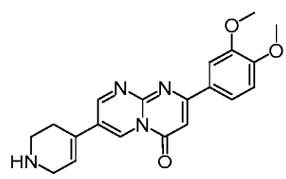
350



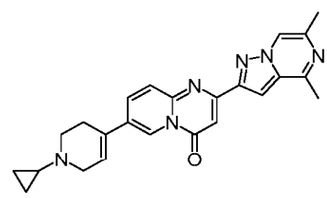
351



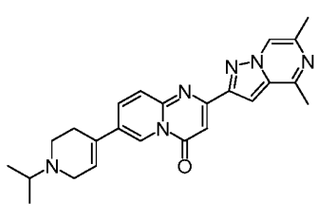
352



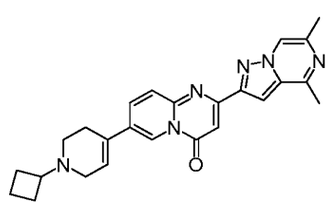
353



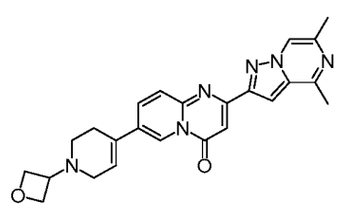
354



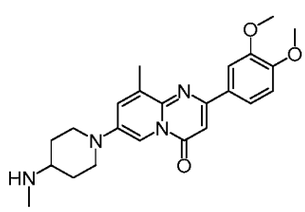
355



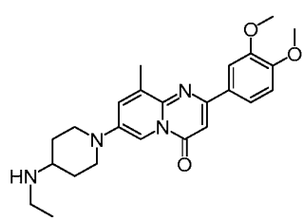
356



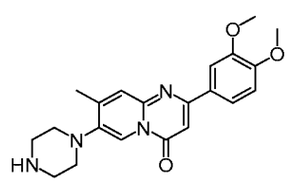
357



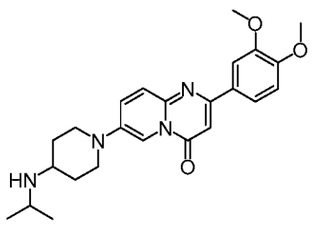
358



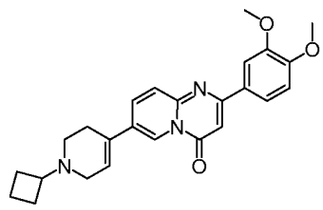
359



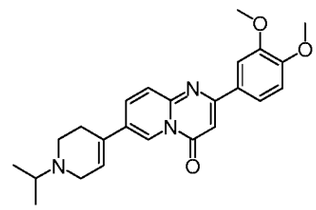
360



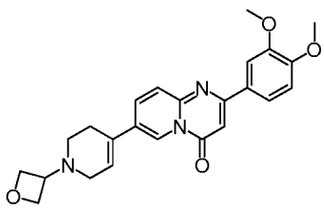
361



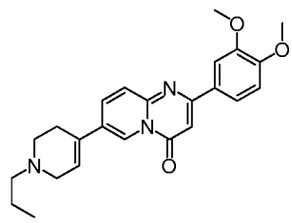
362



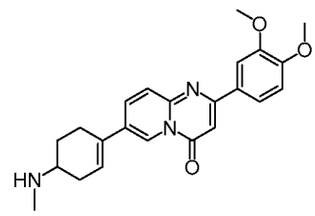
363



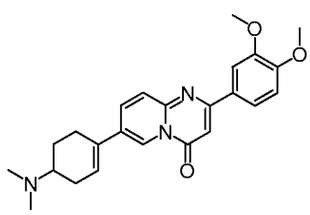
364



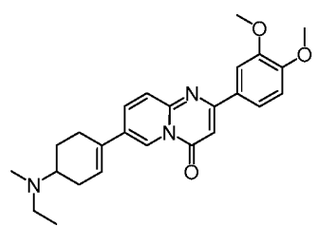
365



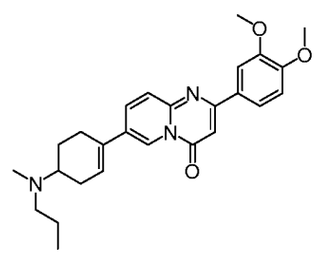
366



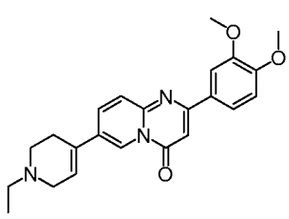
367



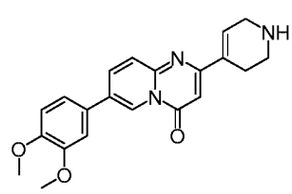
368



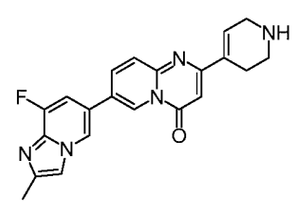
369



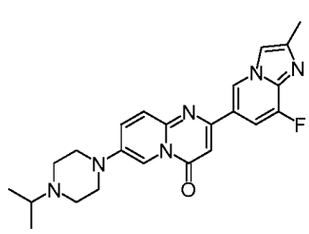
370



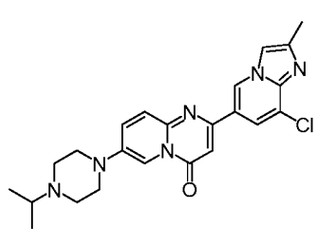
371



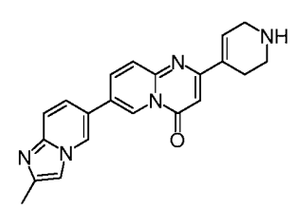
372



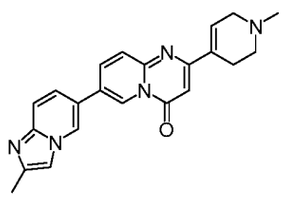
373



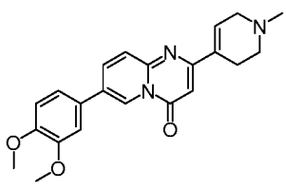
374



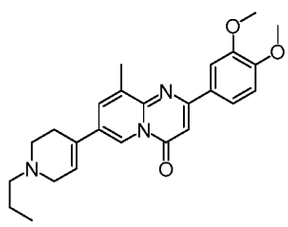
375



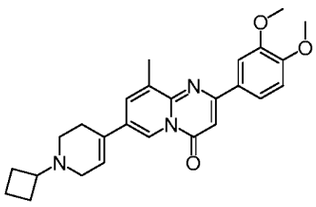
376



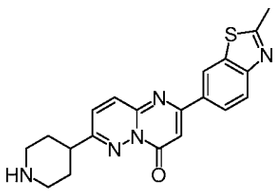
377



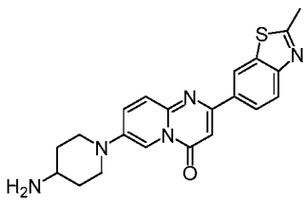
378



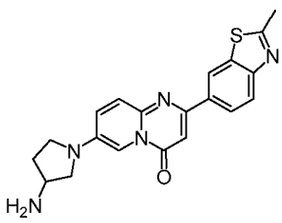
379



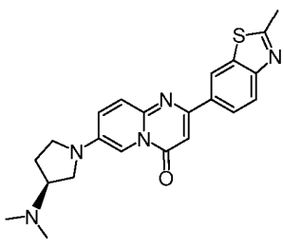
380



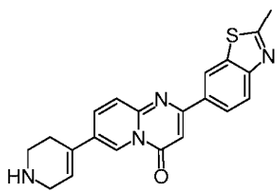
381



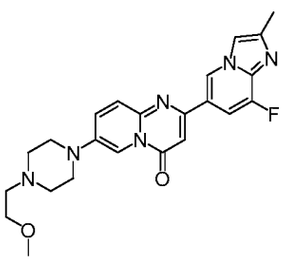
382



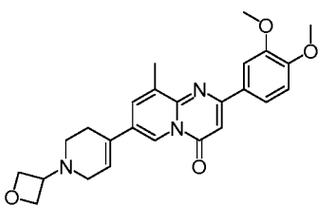
383



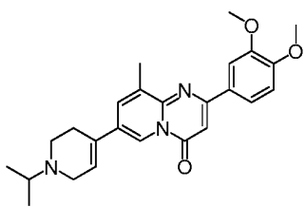
384



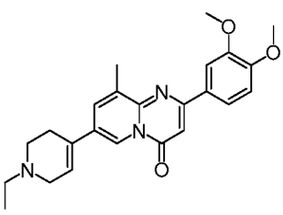
385



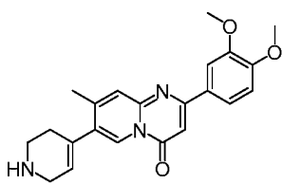
386



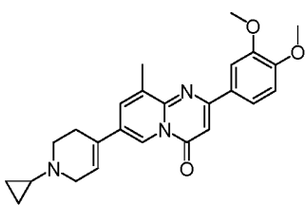
387



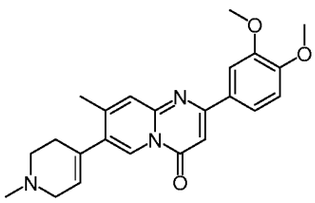
388



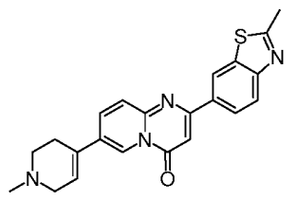
389



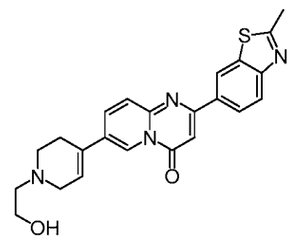
390



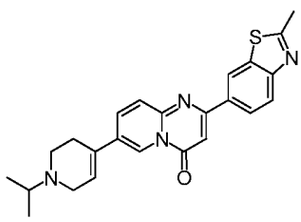
391



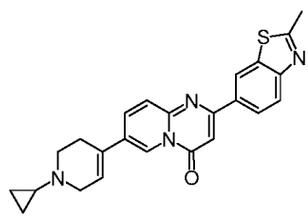
392



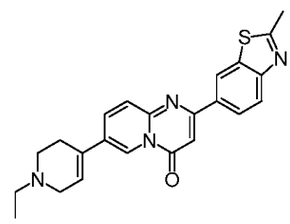
393



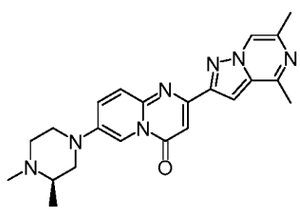
394



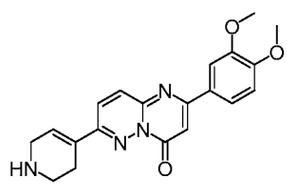
395



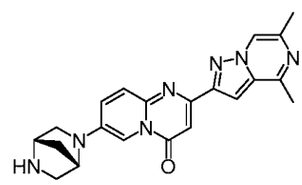
396



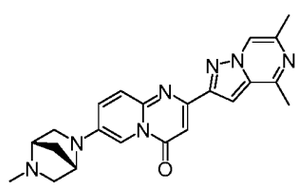
397



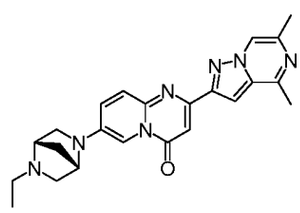
398



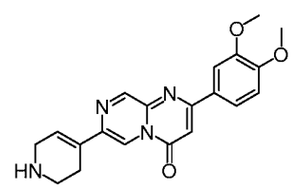
399



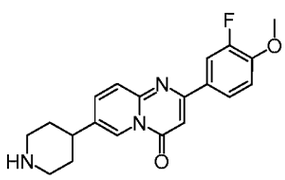
400



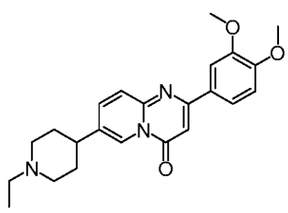
401



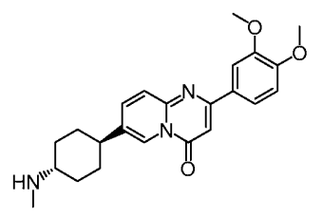
402



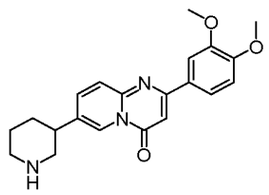
403



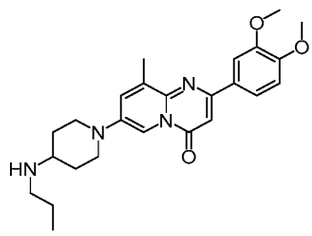
404



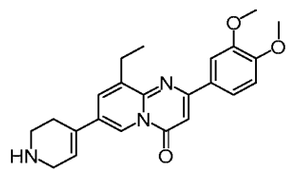
405



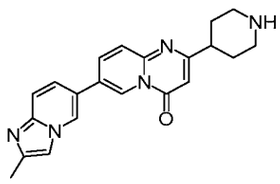
406



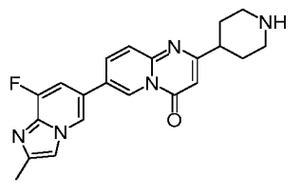
407



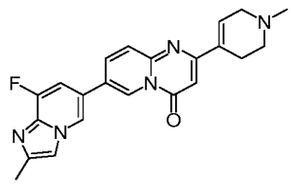
408



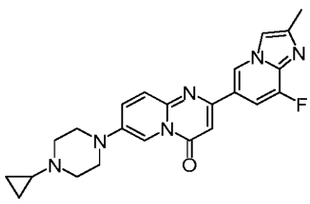
409



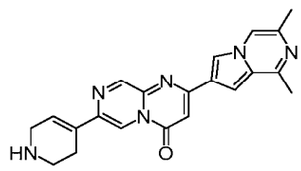
410



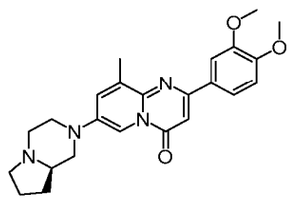
411



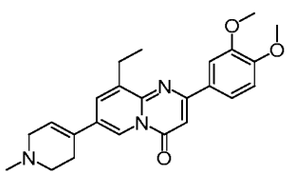
412



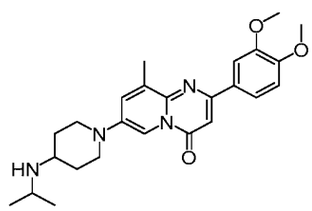
413



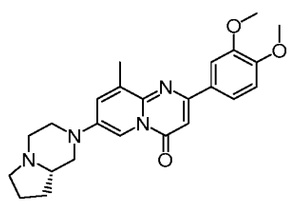
414



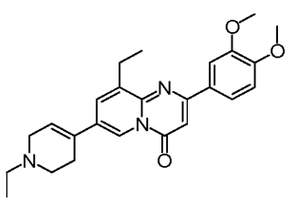
415



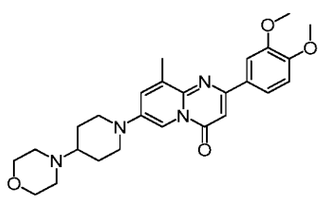
416



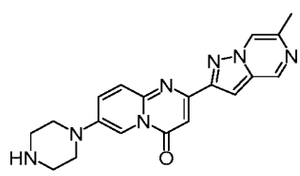
417



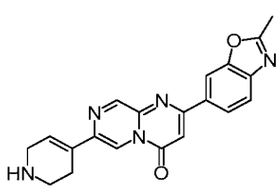
418



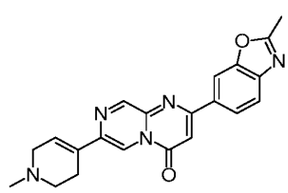
419



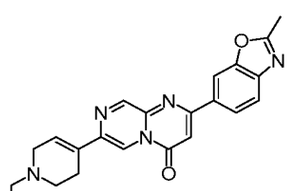
420



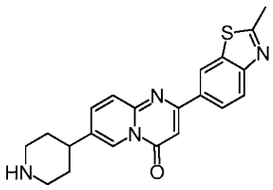
421



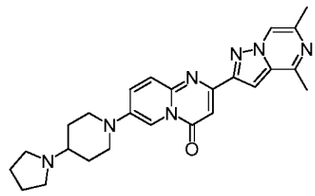
422



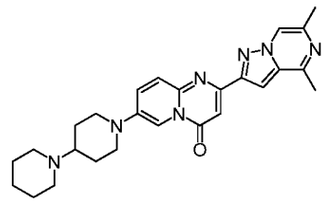
423



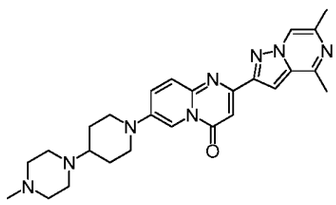
424



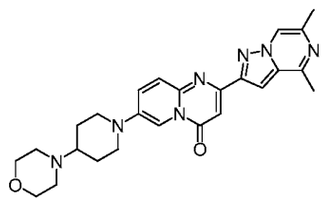
425



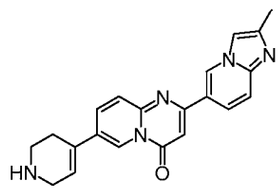
426



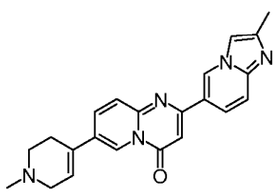
427



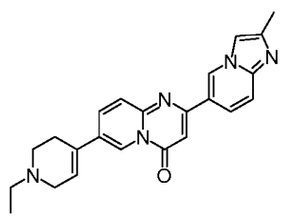
428



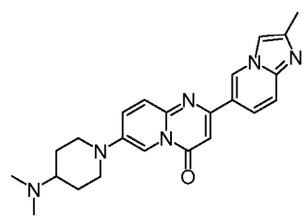
429



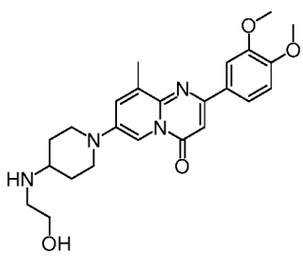
430



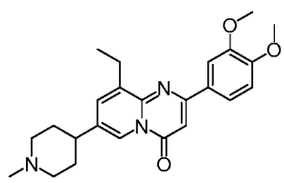
431



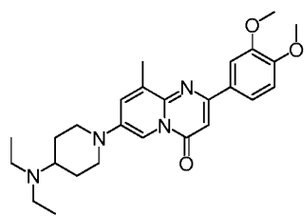
432



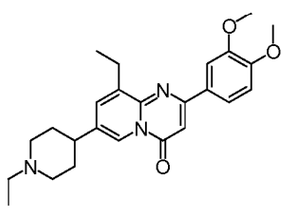
433



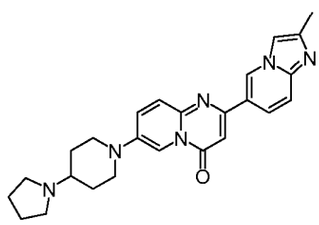
434



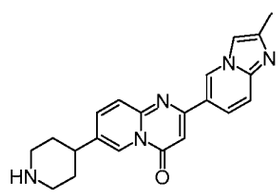
435



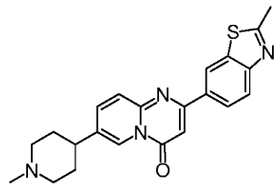
436



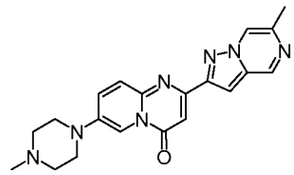
437



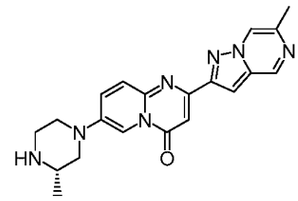
438



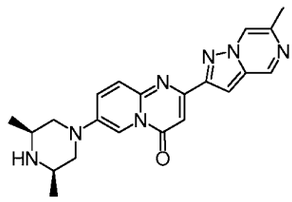
439



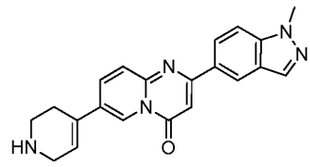
440



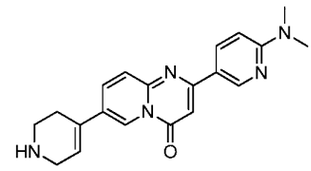
441



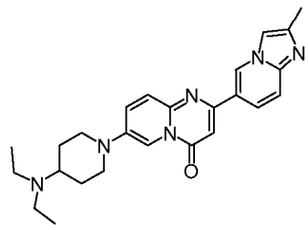
442



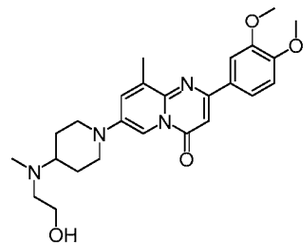
443



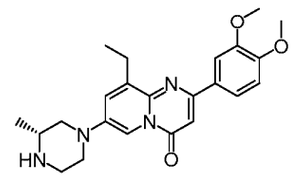
444



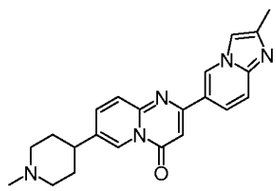
445



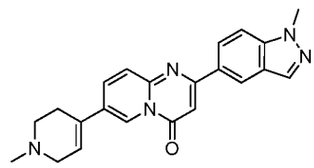
446



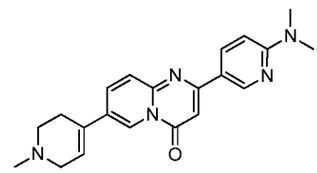
447



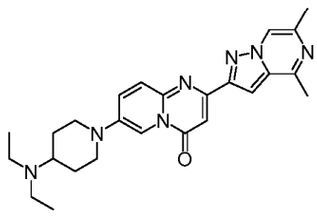
448



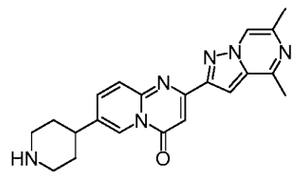
449



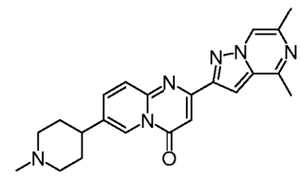
450



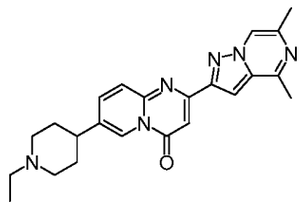
451



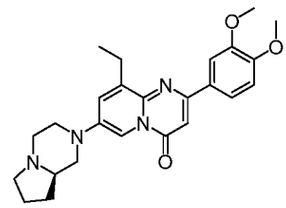
452



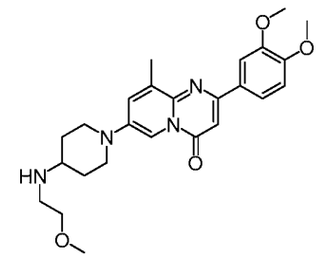
453



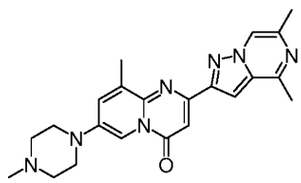
454



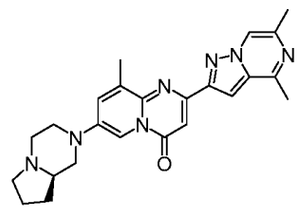
455



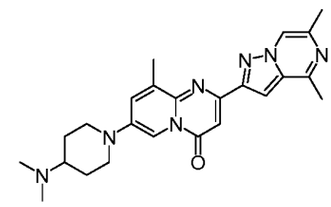
456



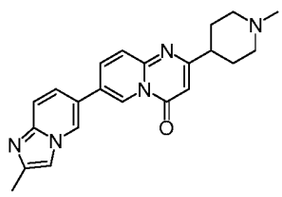
457



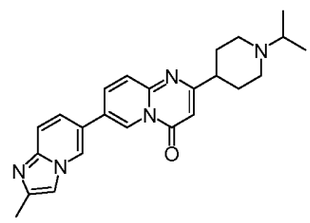
458



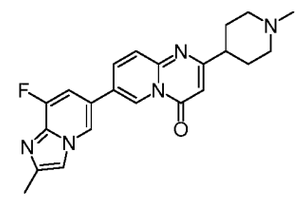
459



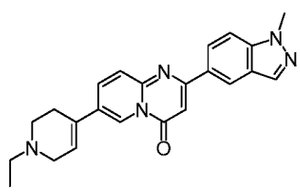
460



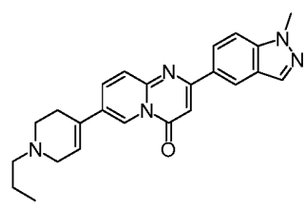
461



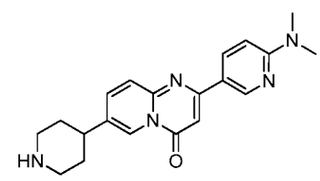
462



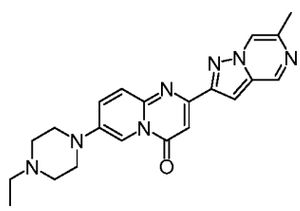
463



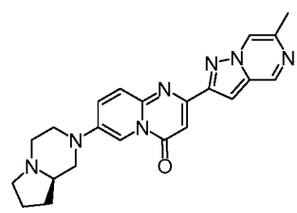
464



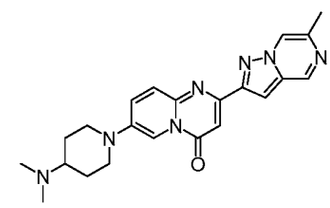
465



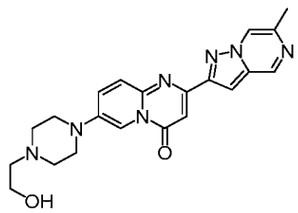
466



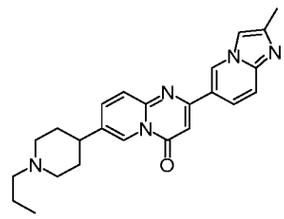
467



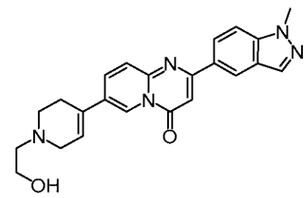
468



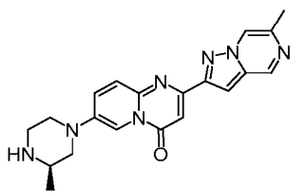
469



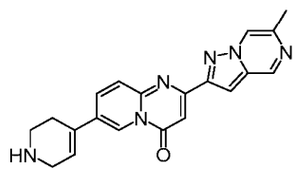
470



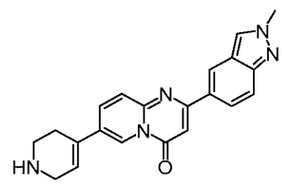
471



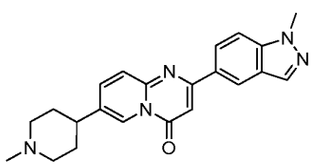
472



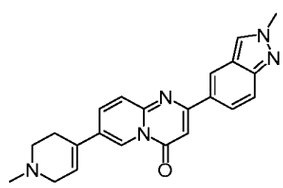
473



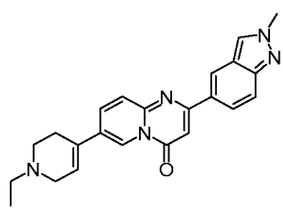
474



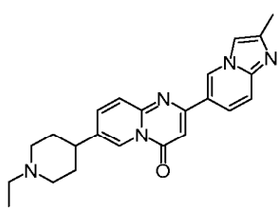
475



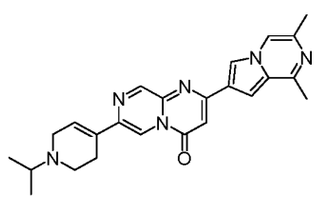
476



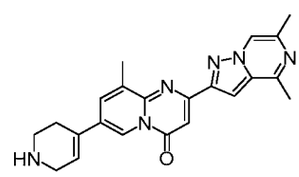
477



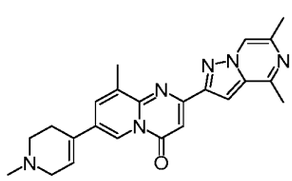
478



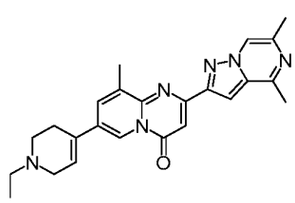
479



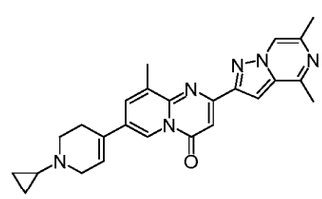
480



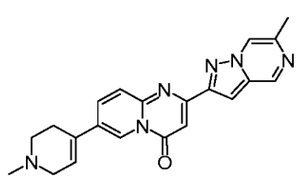
481



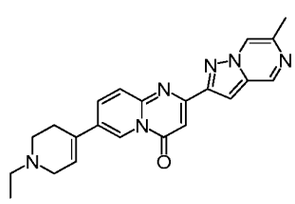
482



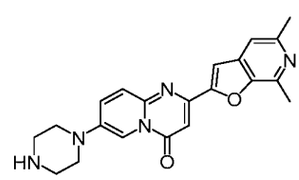
483



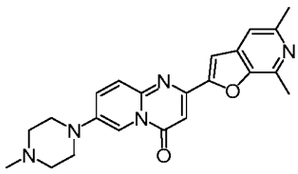
484



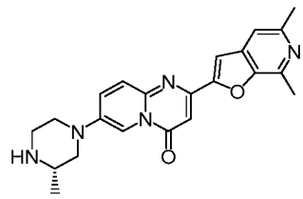
485



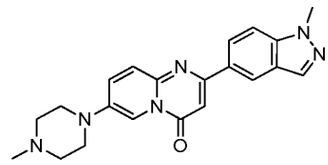
486



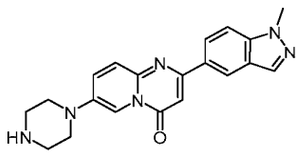
487



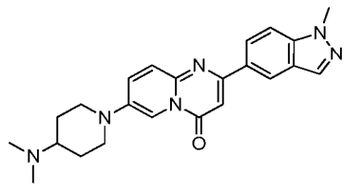
488



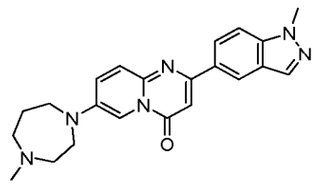
489



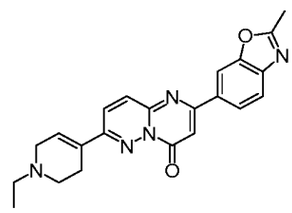
490



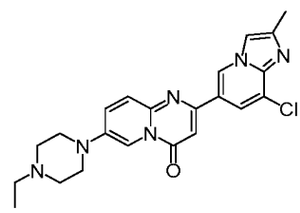
491



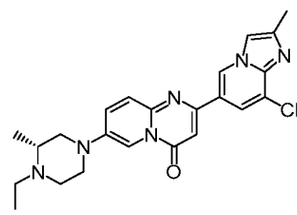
492



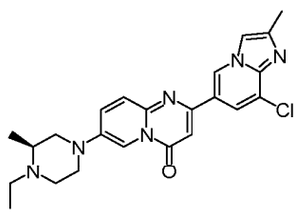
493



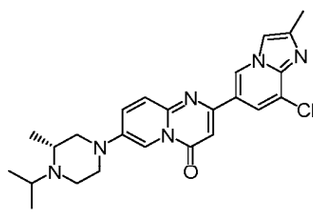
494



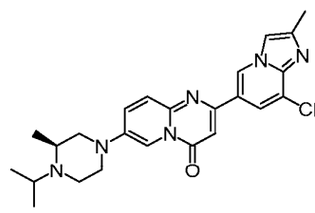
495



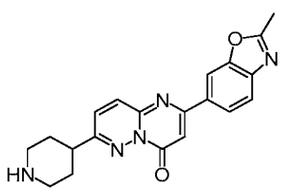
496



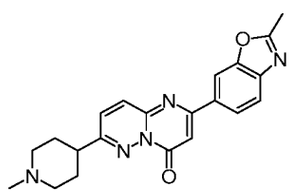
497



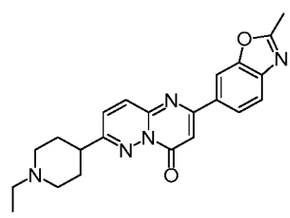
498



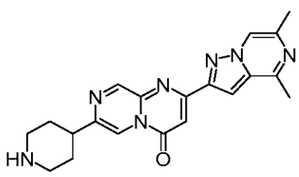
499



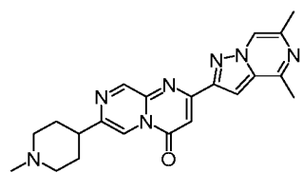
500



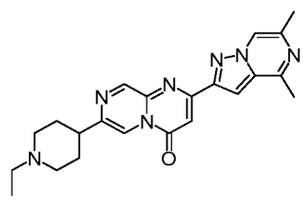
501



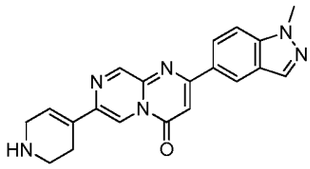
502



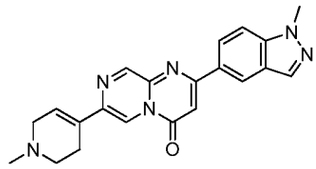
503



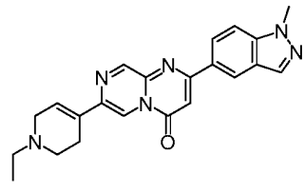
504



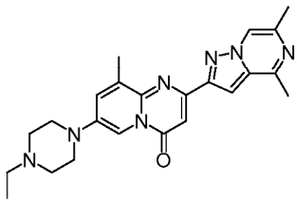
505



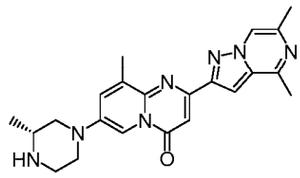
506



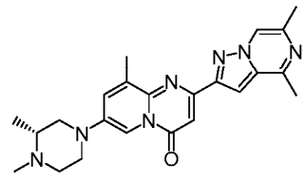
507



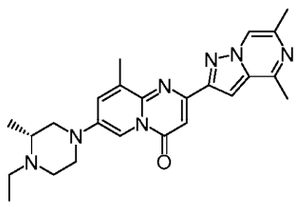
508



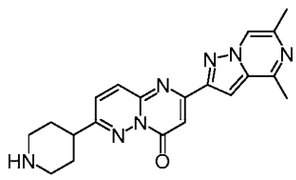
509



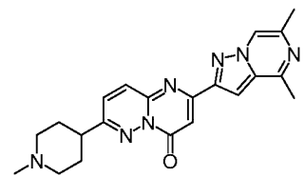
510



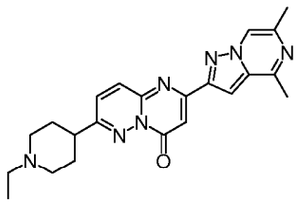
511



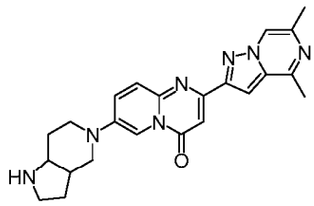
512



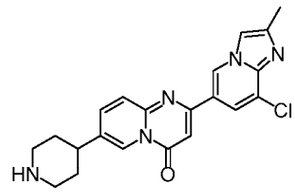
513



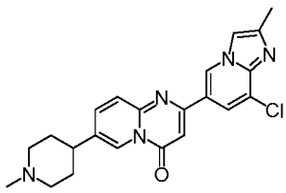
514



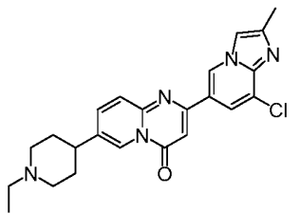
515



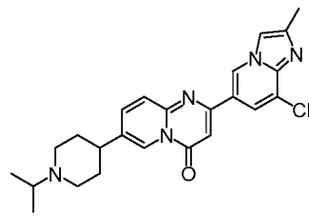
516



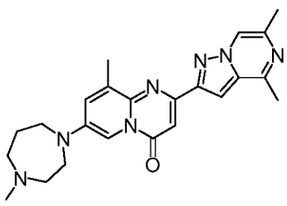
517



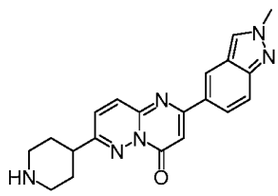
518



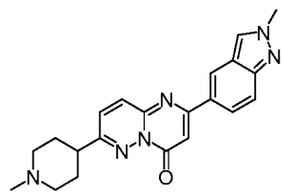
519



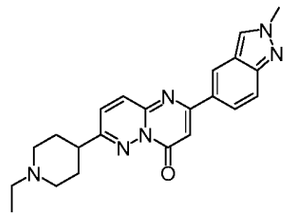
520



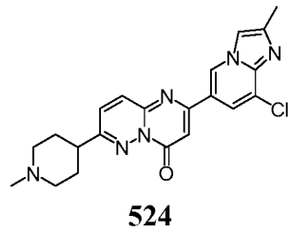
521



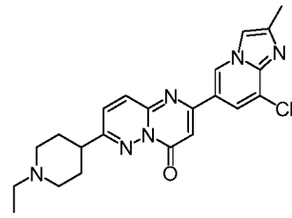
522



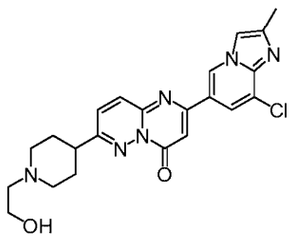
523



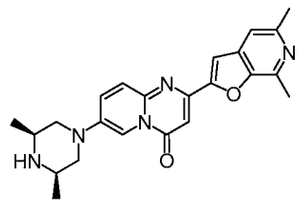
524



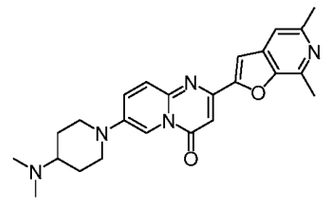
525



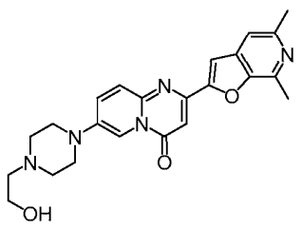
526



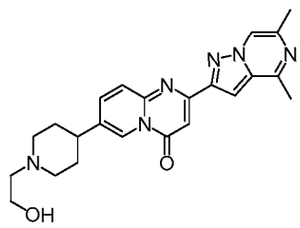
527



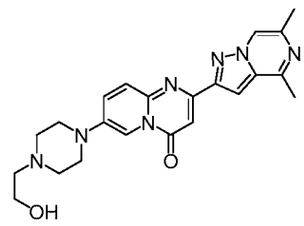
528



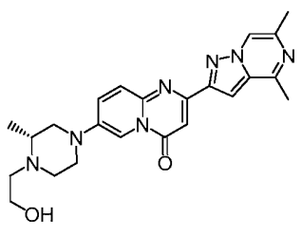
529



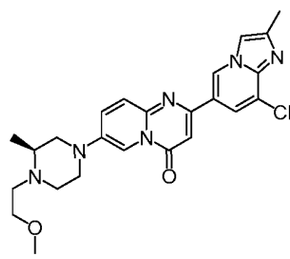
530



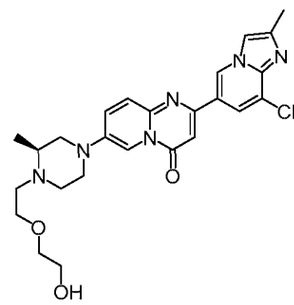
531



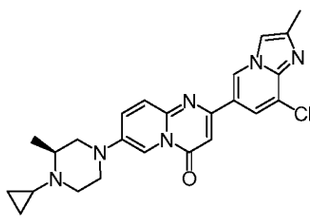
532



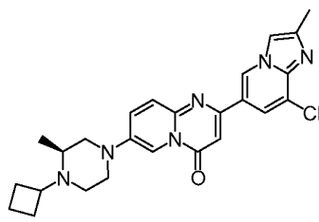
533



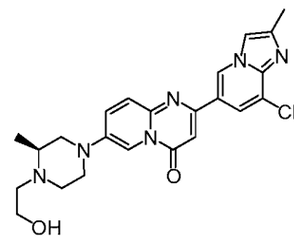
534



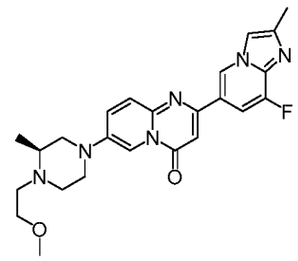
535



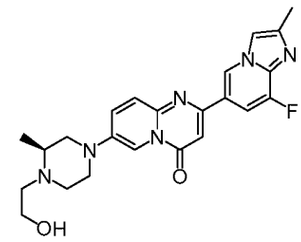
536



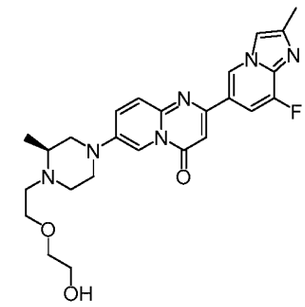
537



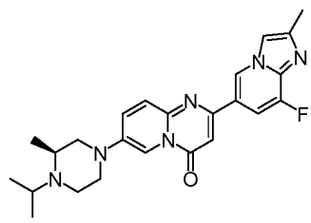
538



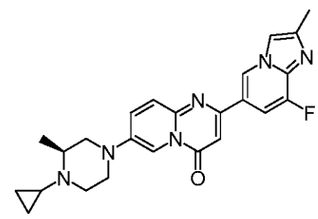
539



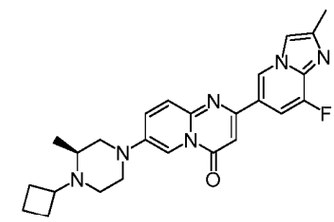
540



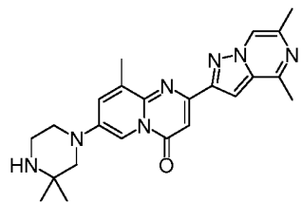
541



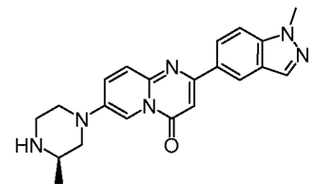
542



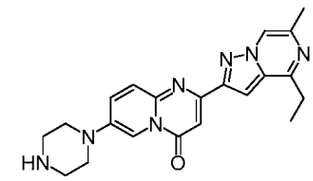
543



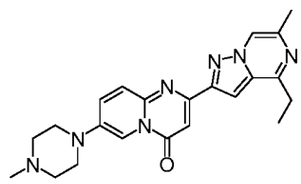
544



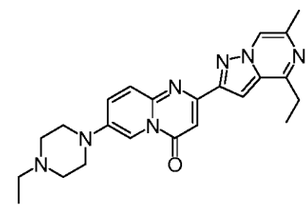
545



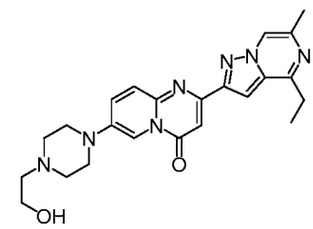
546



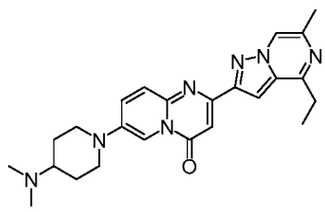
547



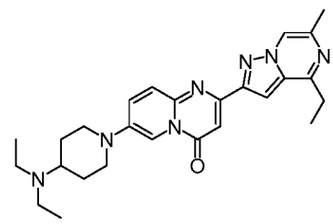
548



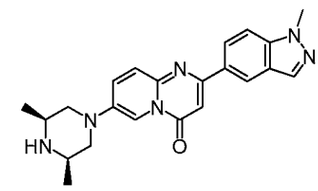
549



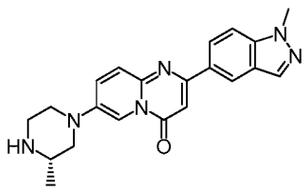
550



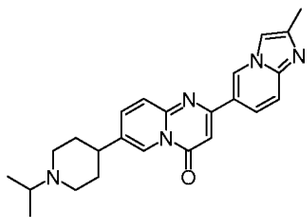
551



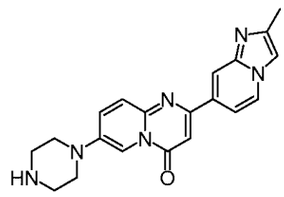
552



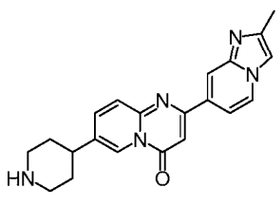
553



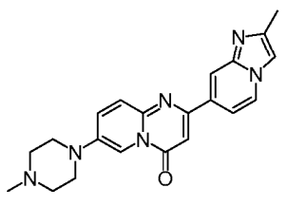
554



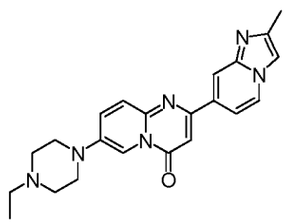
555



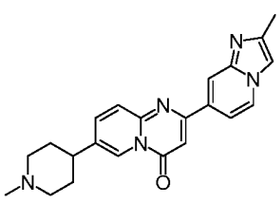
556



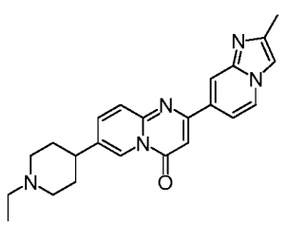
557



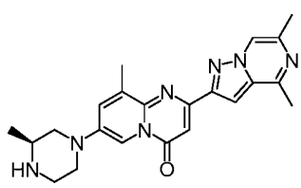
558



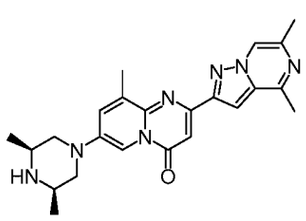
559



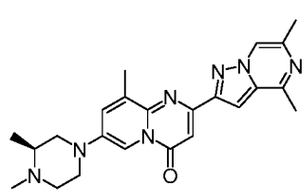
560



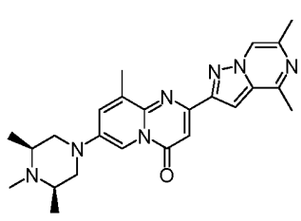
561



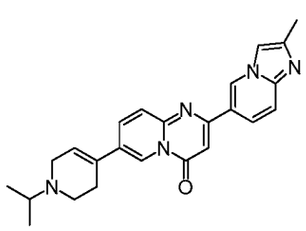
562



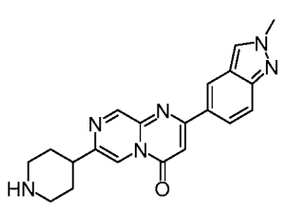
563



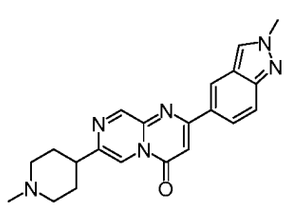
564



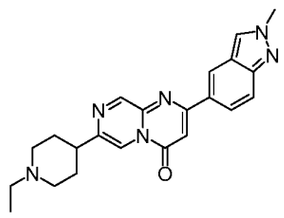
565



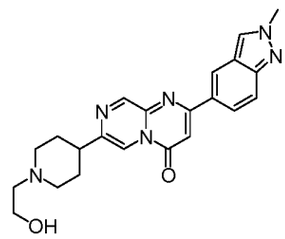
566



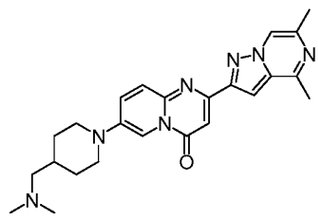
567



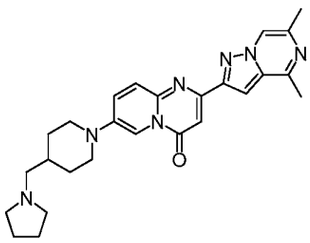
568



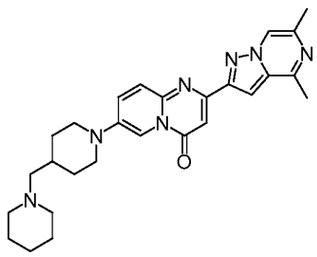
569



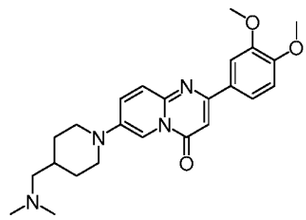
570



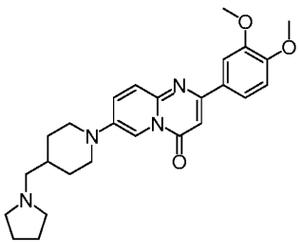
571



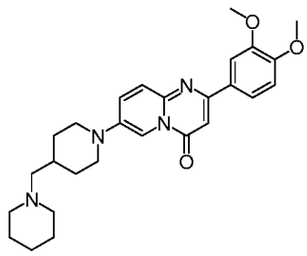
572



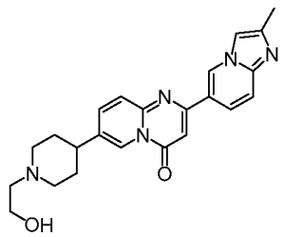
573



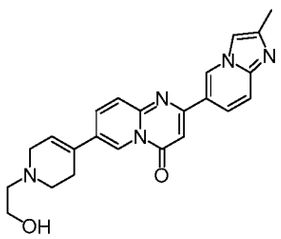
574



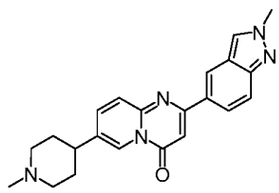
575



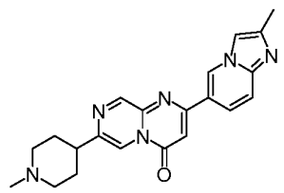
576



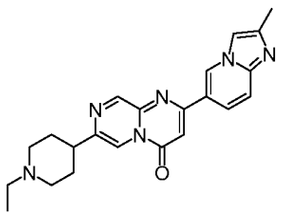
577



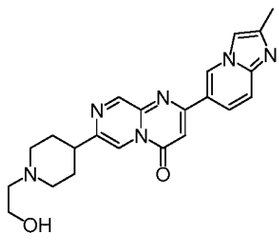
578



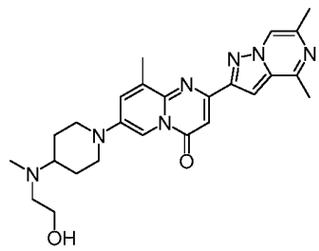
579



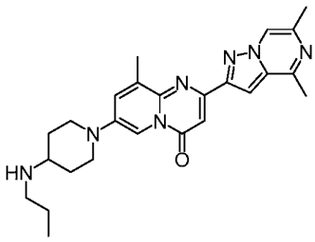
580



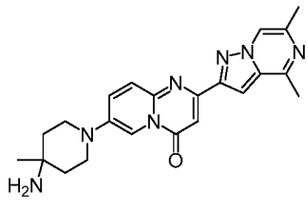
581



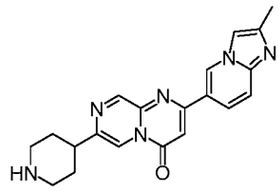
582



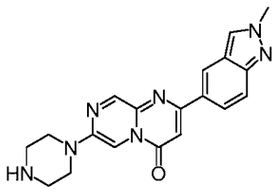
583



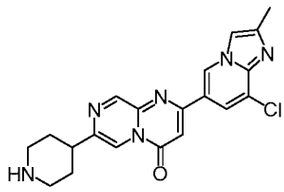
584



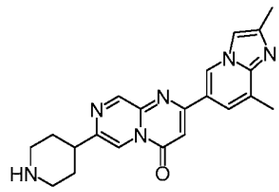
585



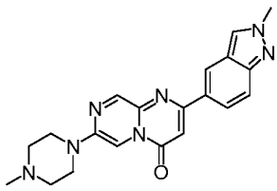
586



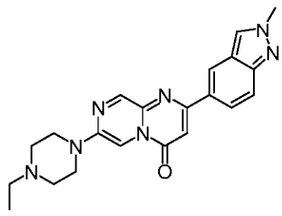
587



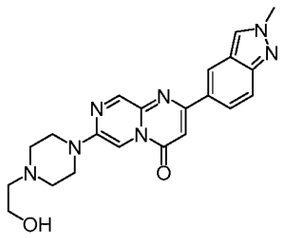
588



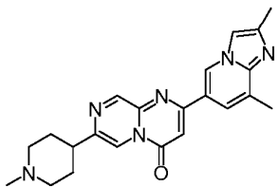
589



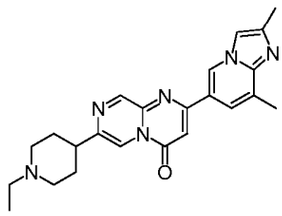
590



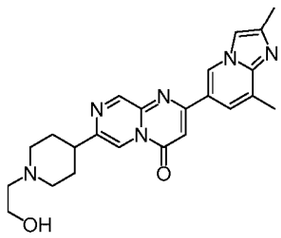
591



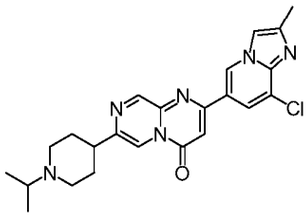
592



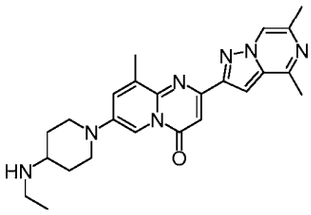
593



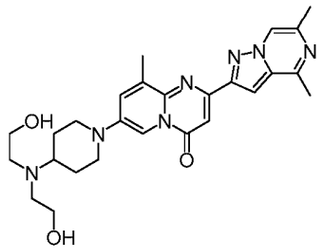
594



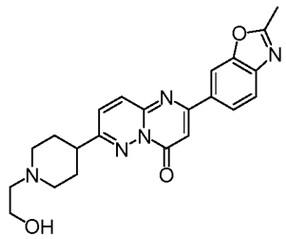
595



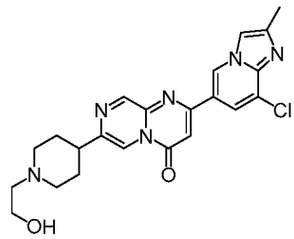
596



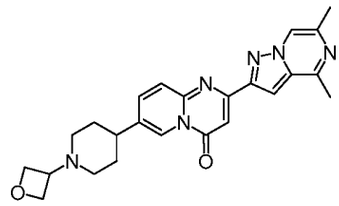
597



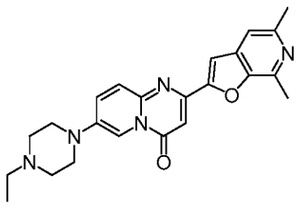
598



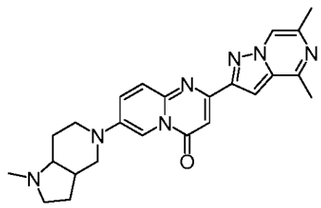
599



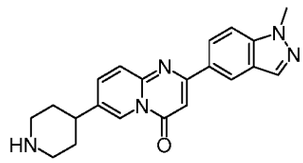
600



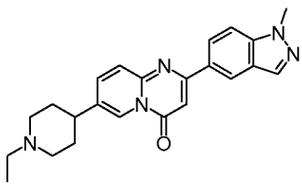
601



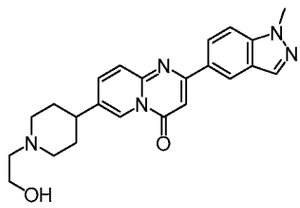
602



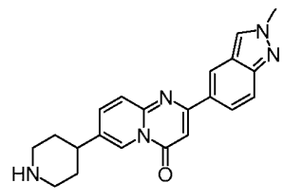
603



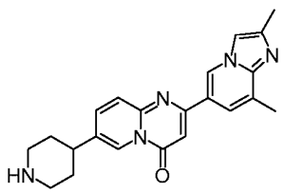
604



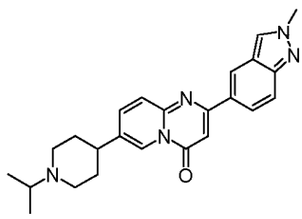
605



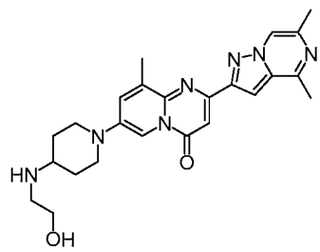
606



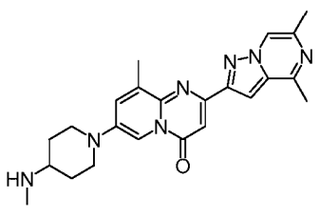
607



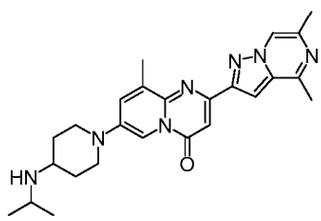
608



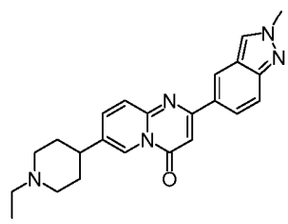
609



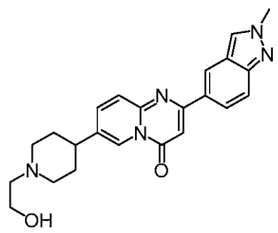
610



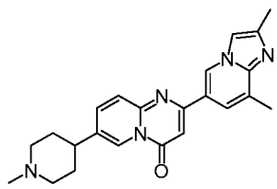
611



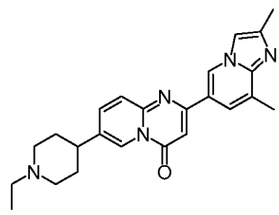
612



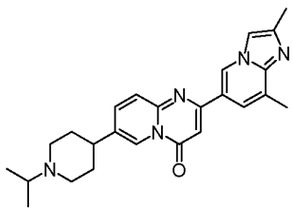
613



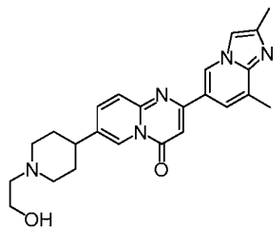
614



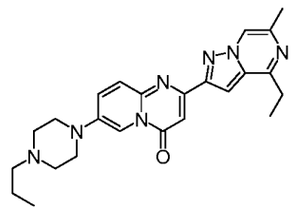
615



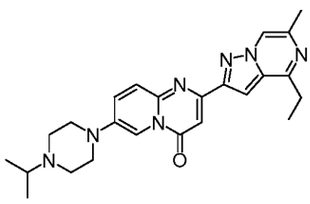
616



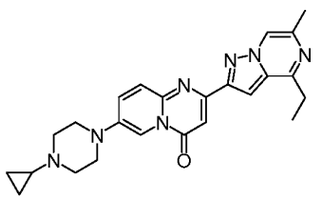
617



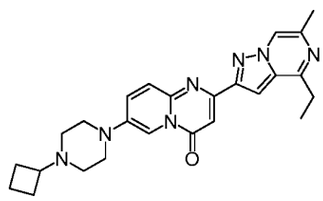
618



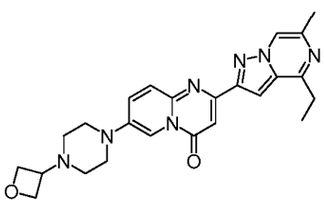
619



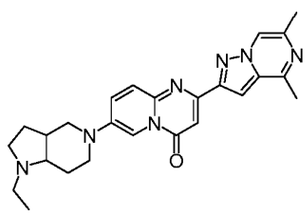
620



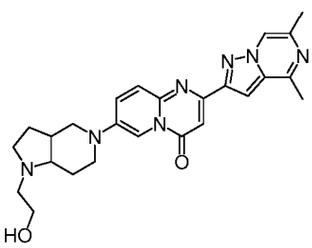
621



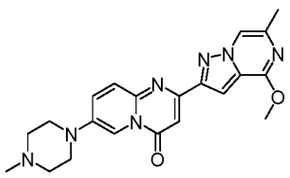
622



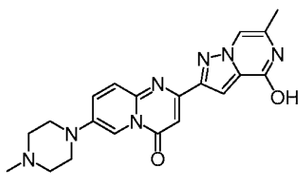
623



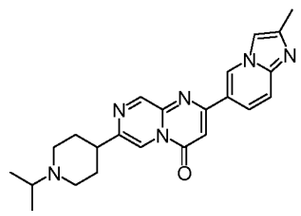
624



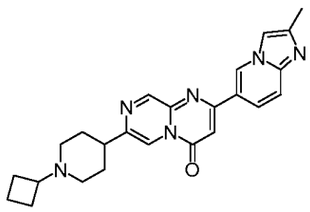
625



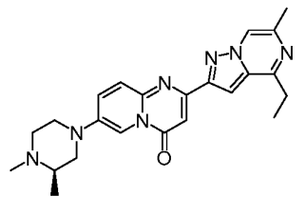
626



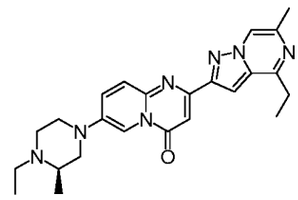
627



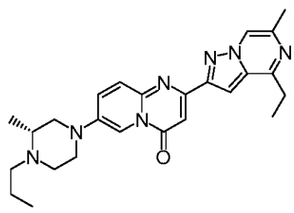
628



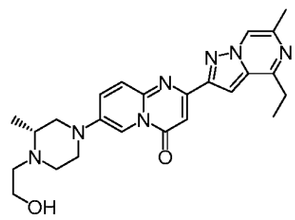
629



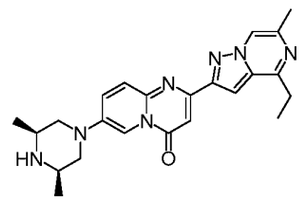
630



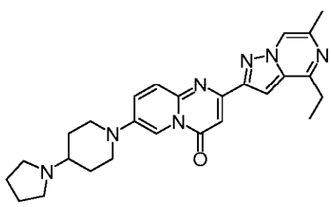
631



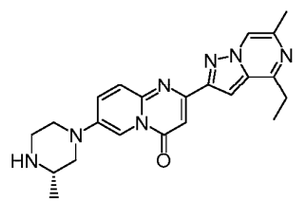
632



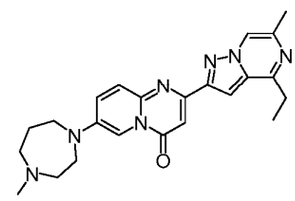
633



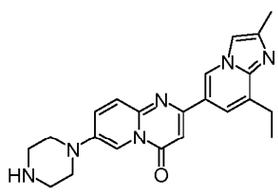
634



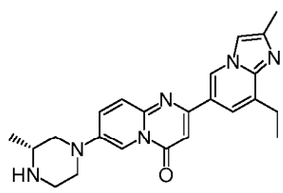
635



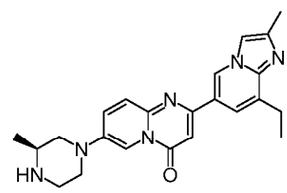
636



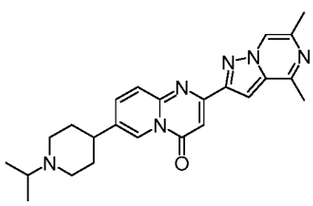
637



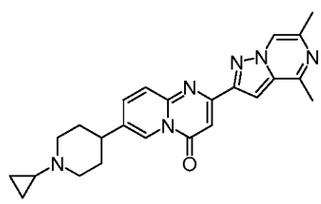
638



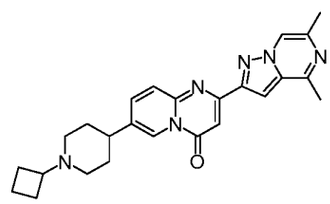
639



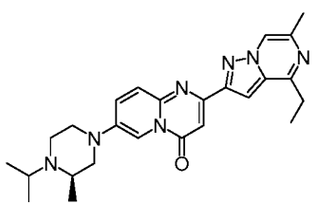
640



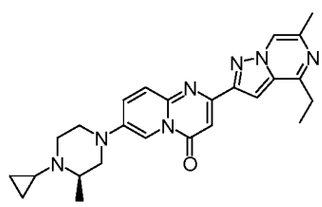
641



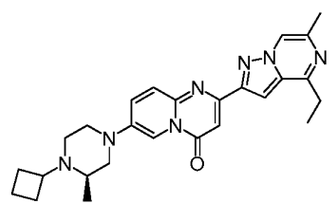
642



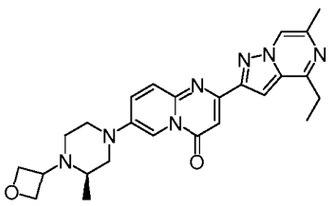
643



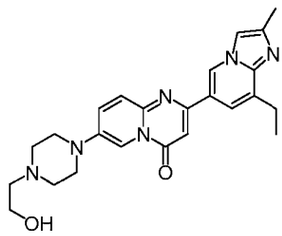
644



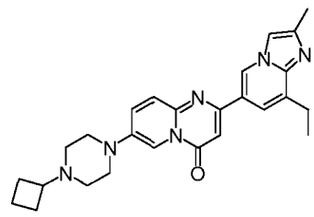
645



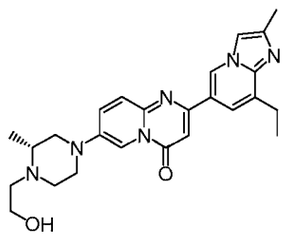
646



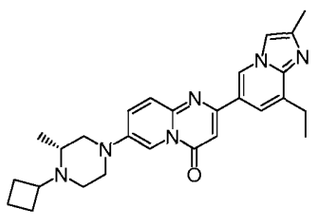
647



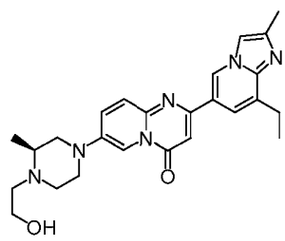
648



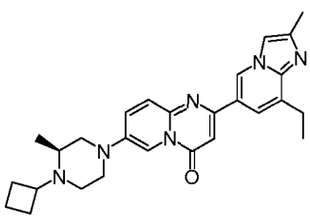
649



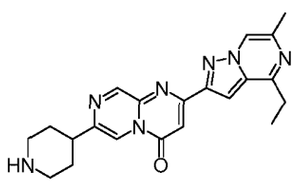
650



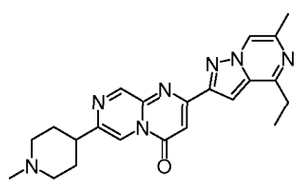
651



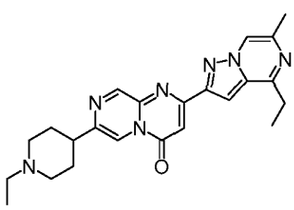
652



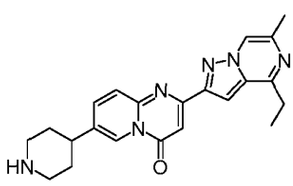
653



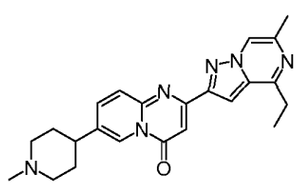
654



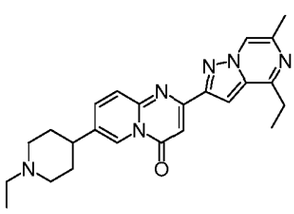
655



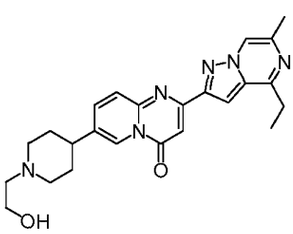
656



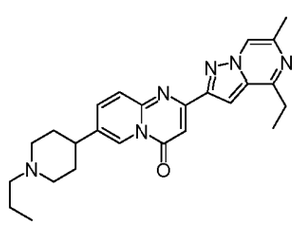
657



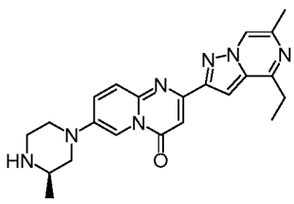
658



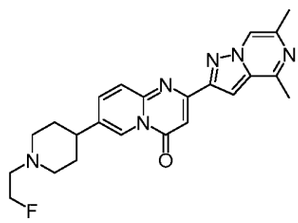
659



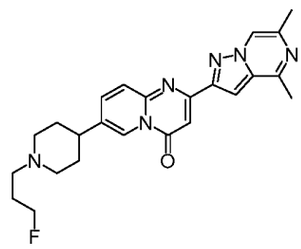
660



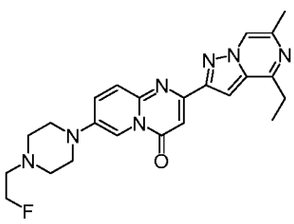
661



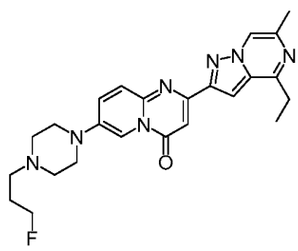
662



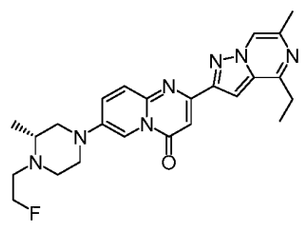
663



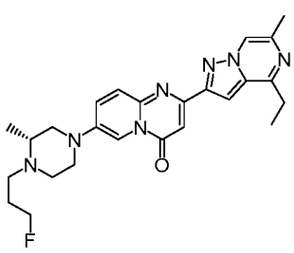
664



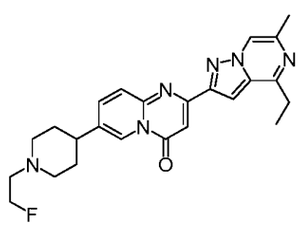
665



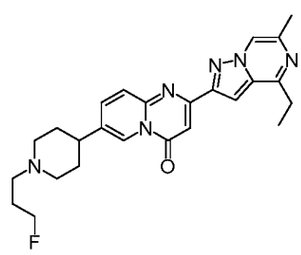
666



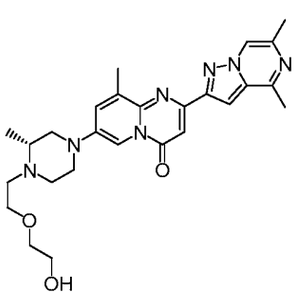
667



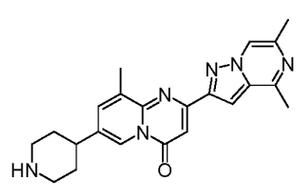
668



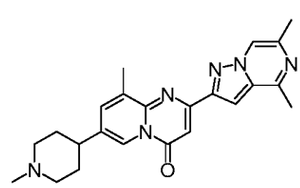
669



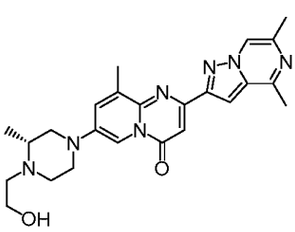
670



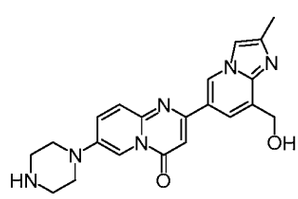
671



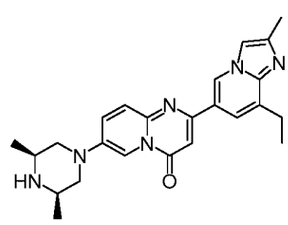
672



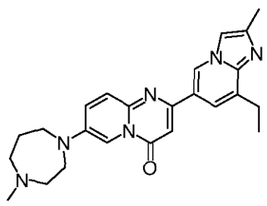
673



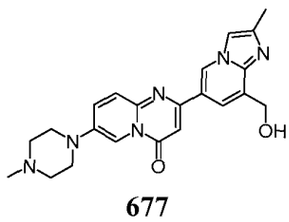
674



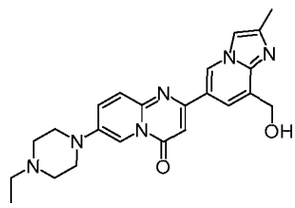
675



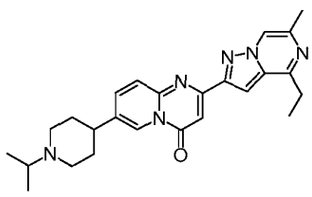
676



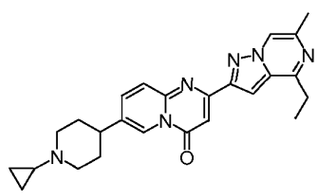
677



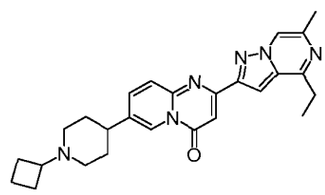
678



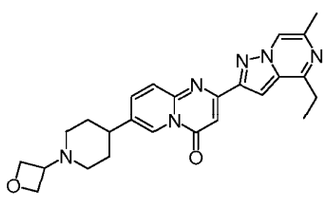
679



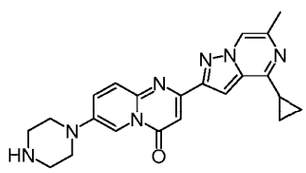
680



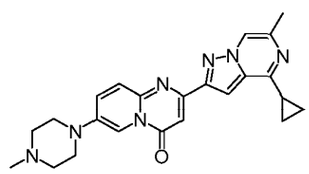
681



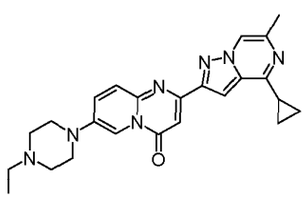
682



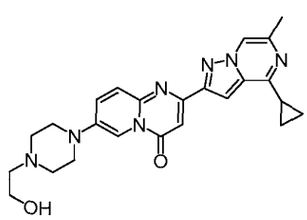
683



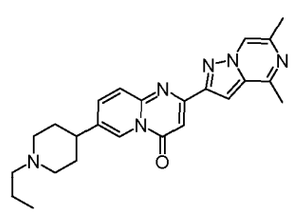
684



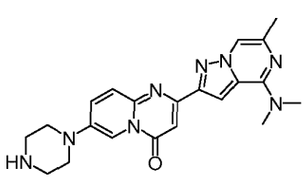
685



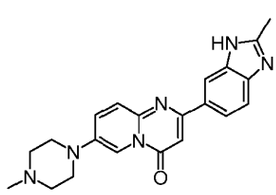
686



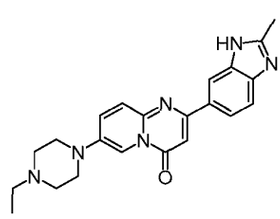
687



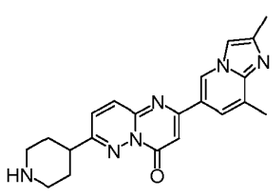
688



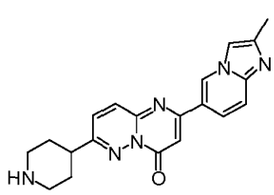
689



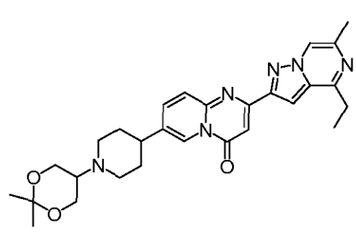
690



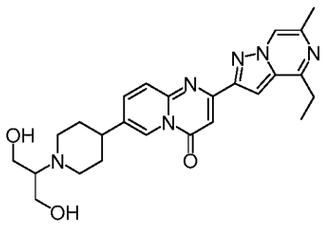
691



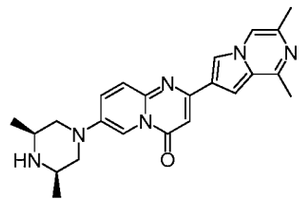
692



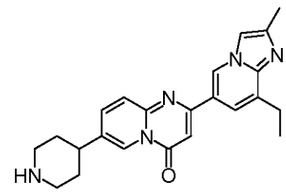
693



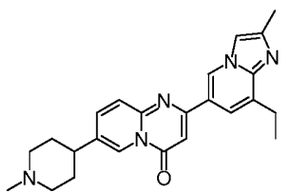
694



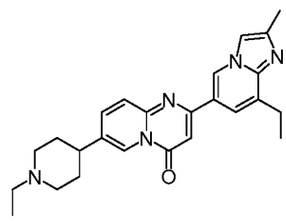
695



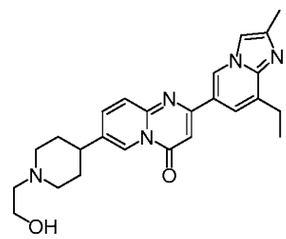
696



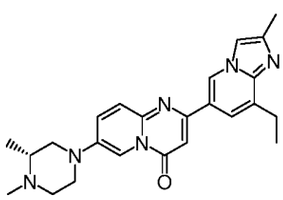
697



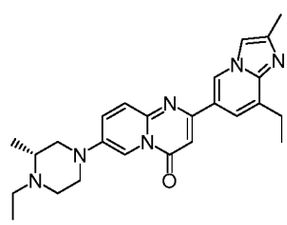
698



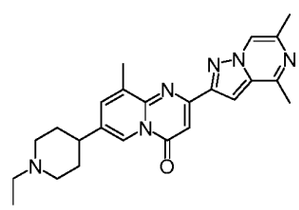
699



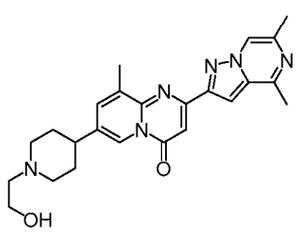
700



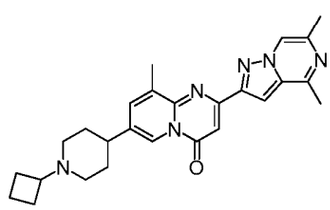
701



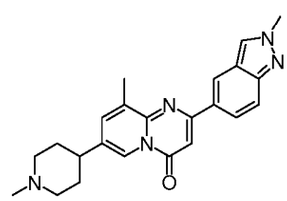
702



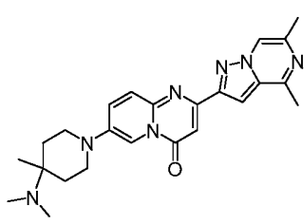
703



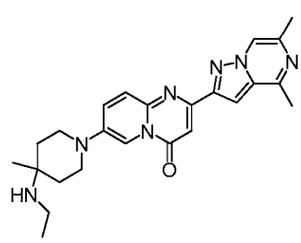
704



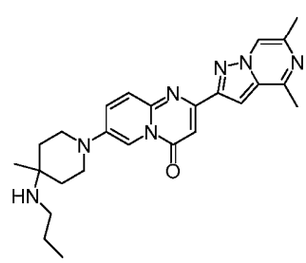
705



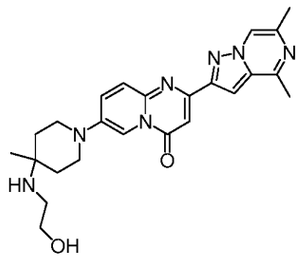
706



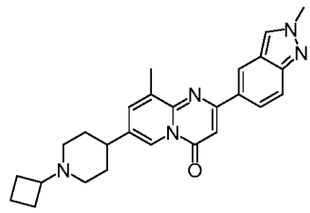
707



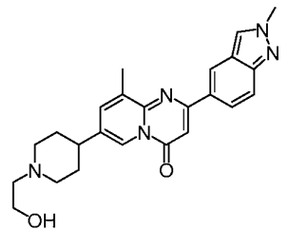
708



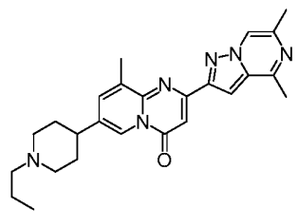
709



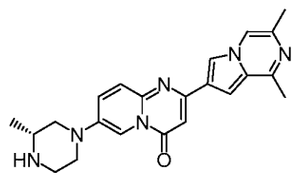
710



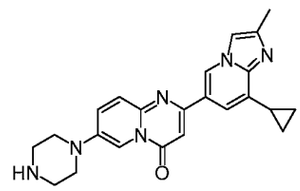
711



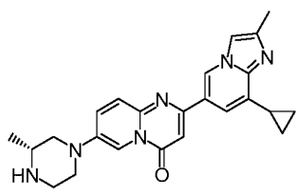
712



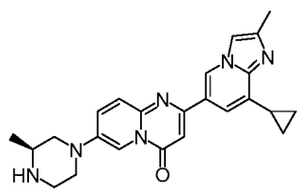
713



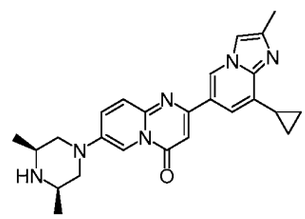
714



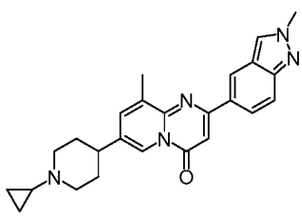
715



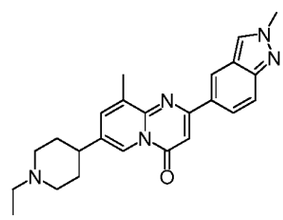
716



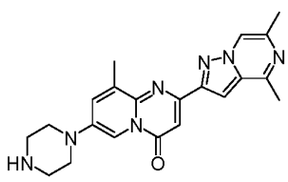
717



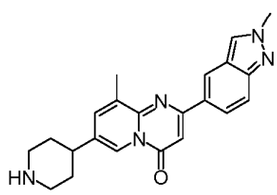
718



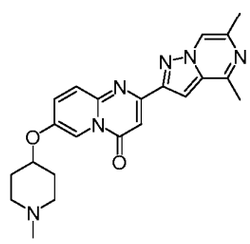
719



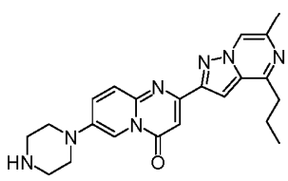
720



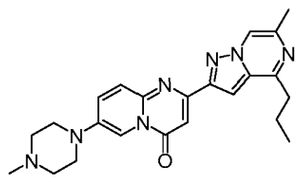
721



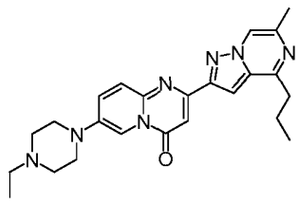
722



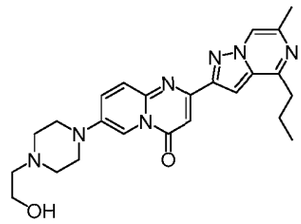
723



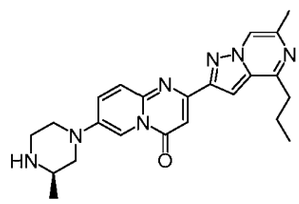
724



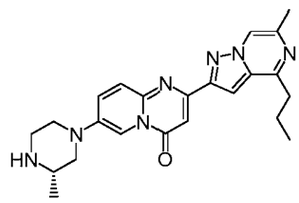
725



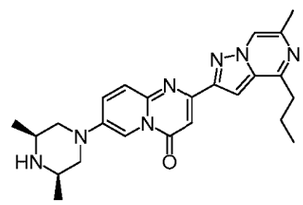
726



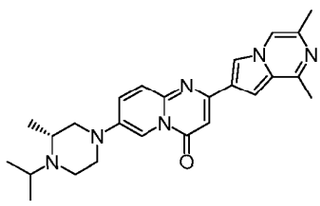
727



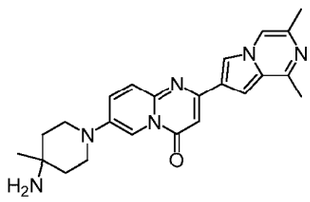
728



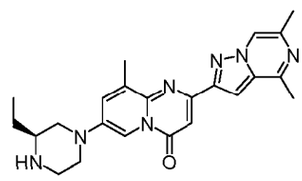
729



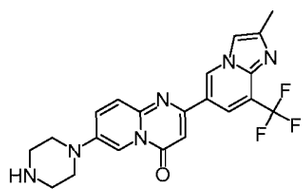
730



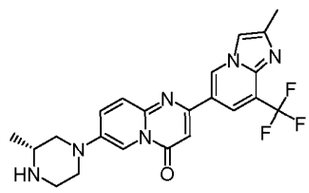
731



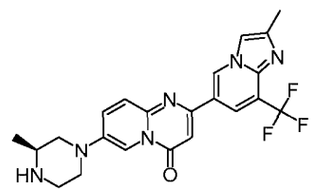
732



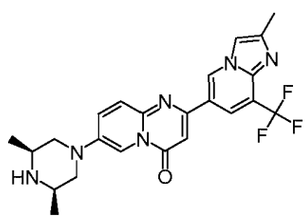
733



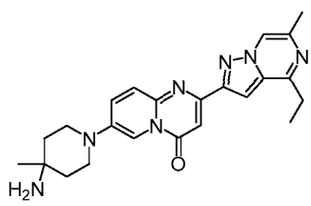
734



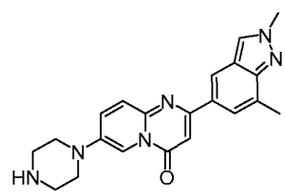
735



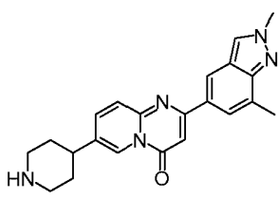
736



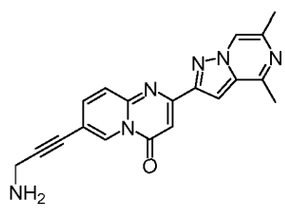
737



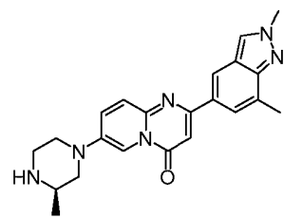
738



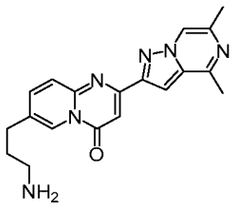
739



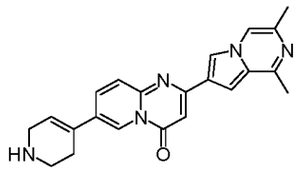
740



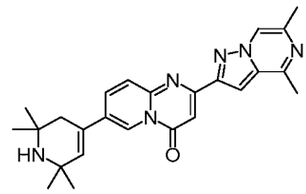
741



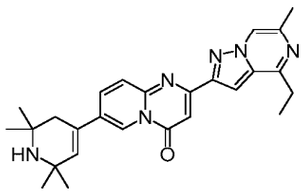
742



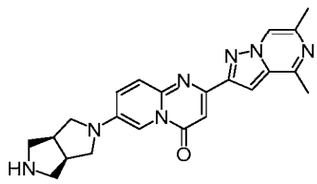
743



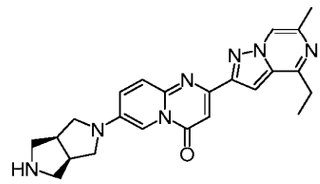
744



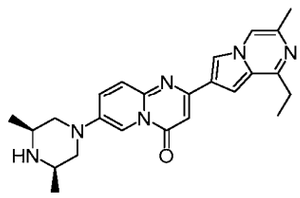
745



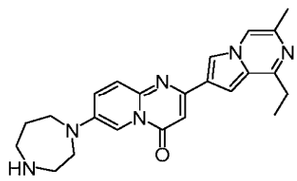
746



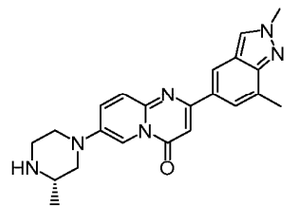
747



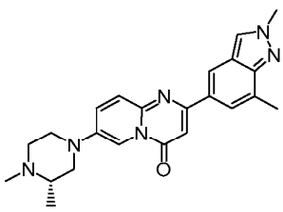
748



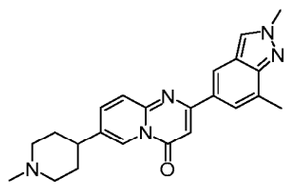
749



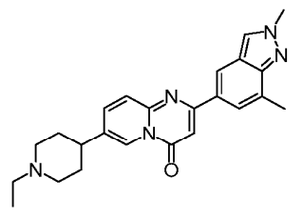
750



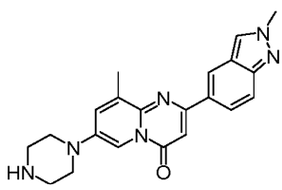
751



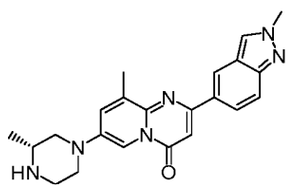
752



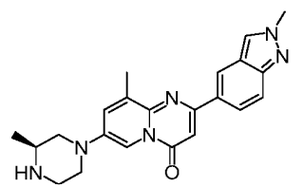
753



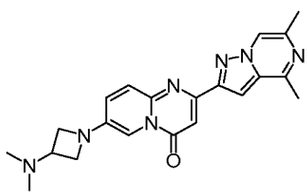
754



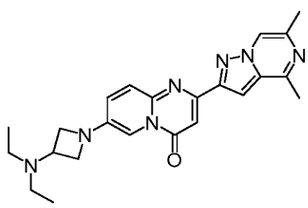
755



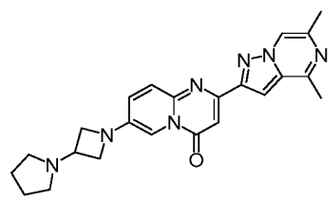
756



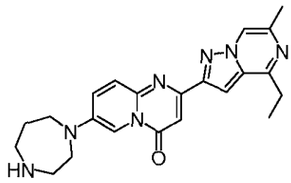
757



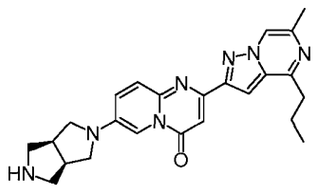
758



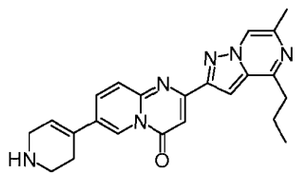
759



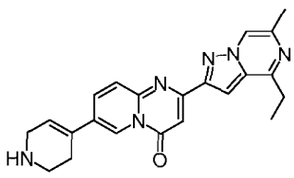
760



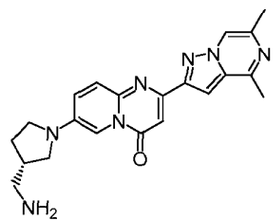
761



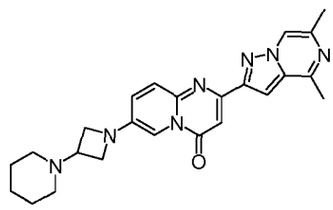
762



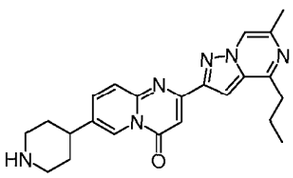
763



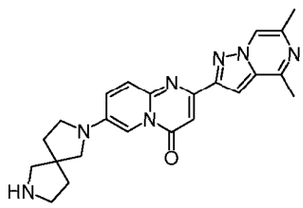
764



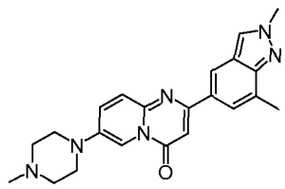
765



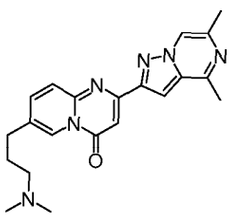
766



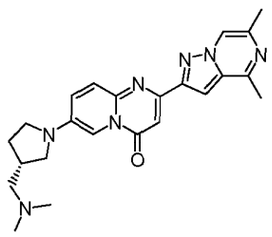
767



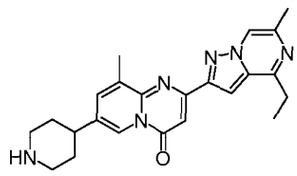
768



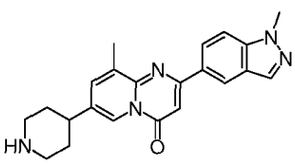
769



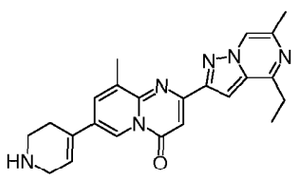
770



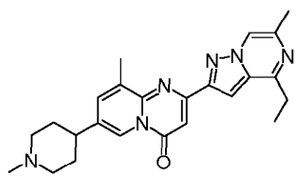
771



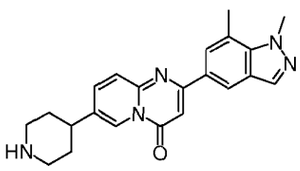
772



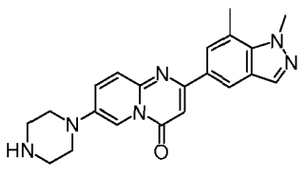
773



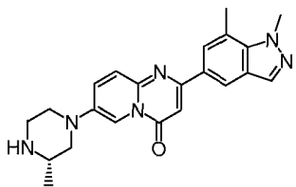
774



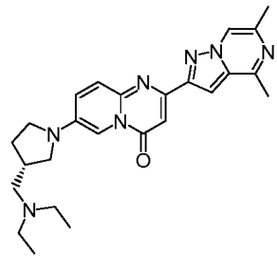
775



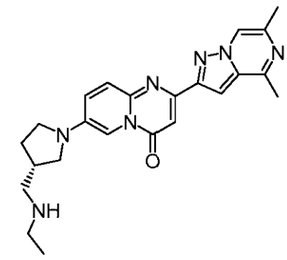
776



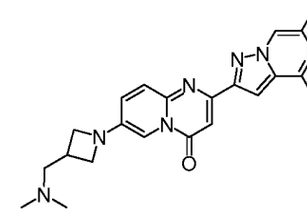
777



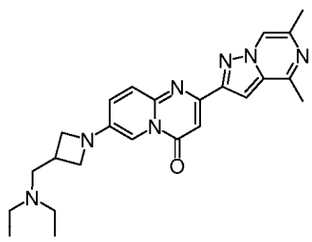
778



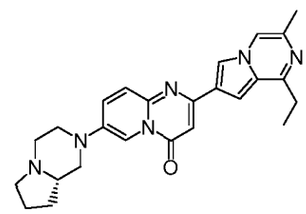
779



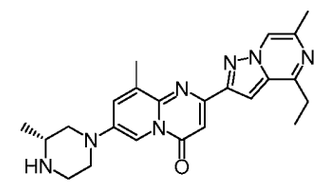
780



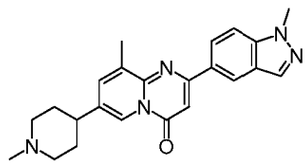
781



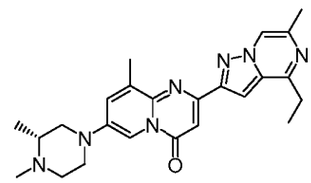
782



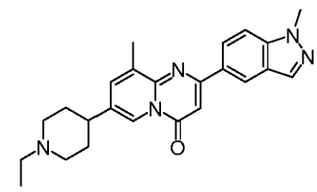
783



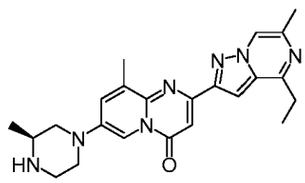
784



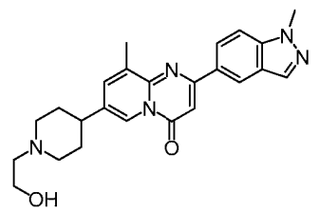
785



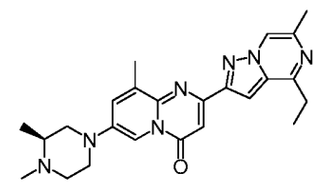
786



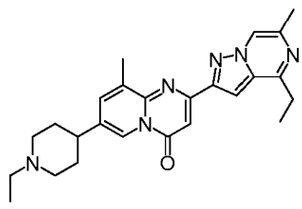
787



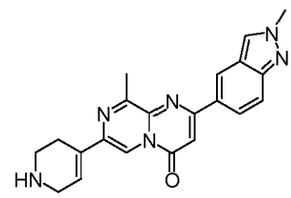
788



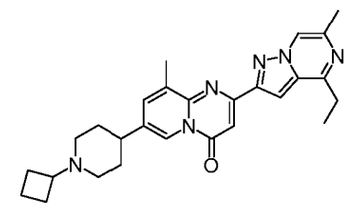
789



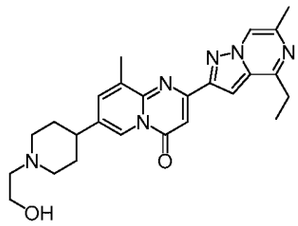
790



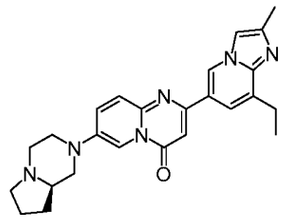
791



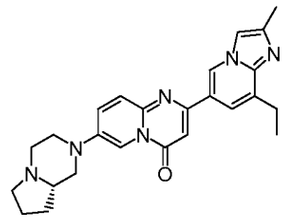
792



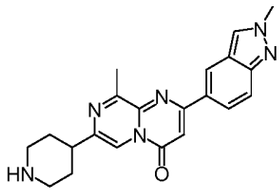
793



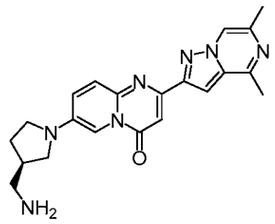
794



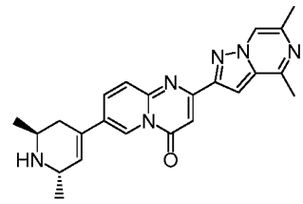
795



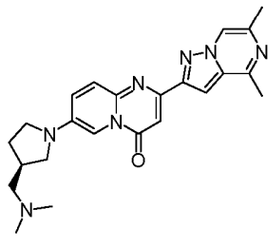
796



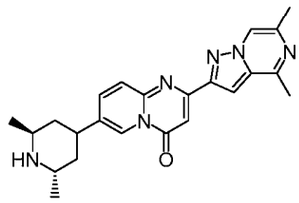
797



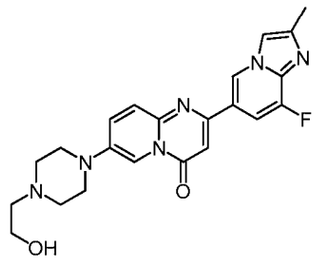
798



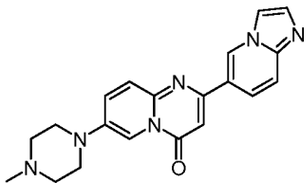
799



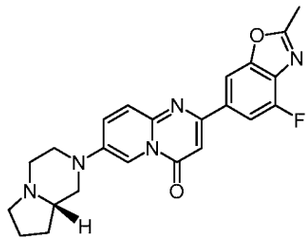
800



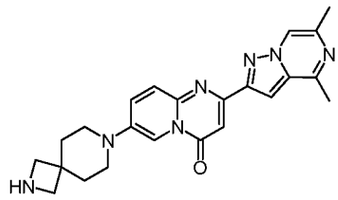
801



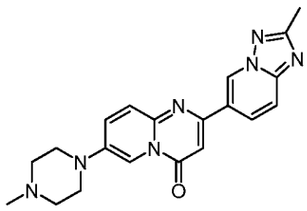
802



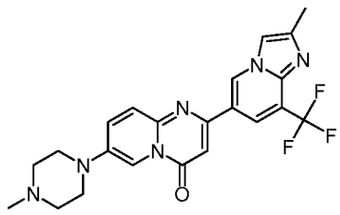
803



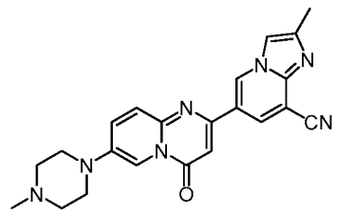
804



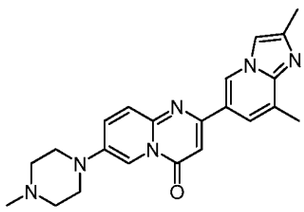
805



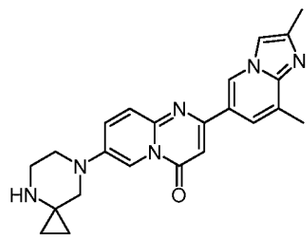
806



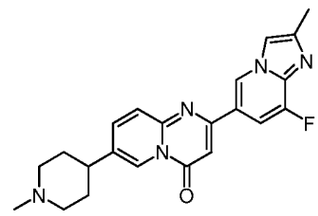
807



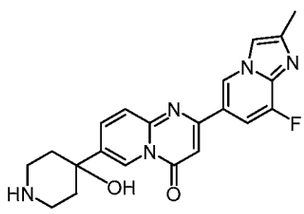
808



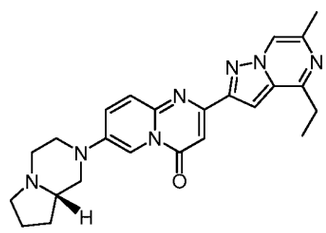
809



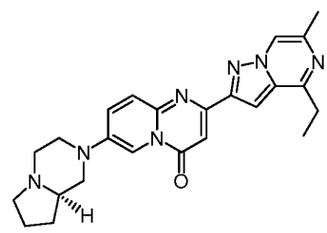
810



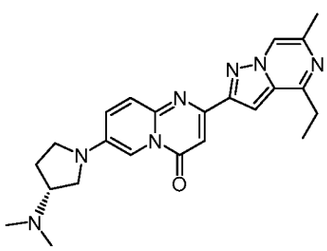
811



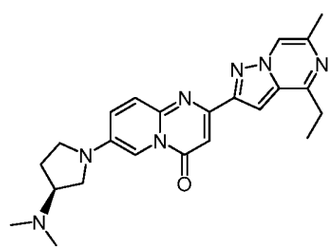
812



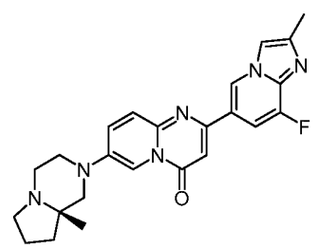
813



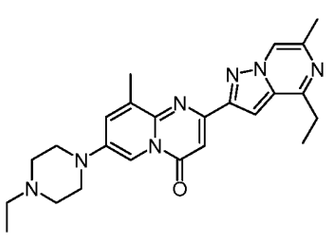
814



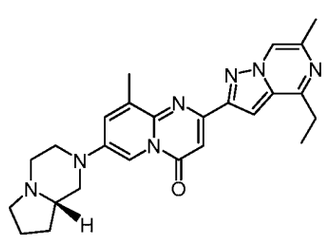
815



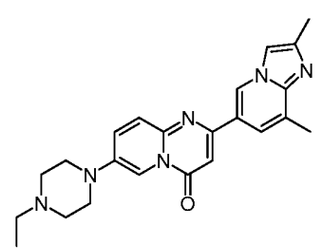
816



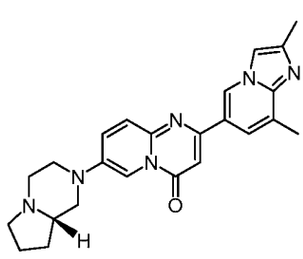
817



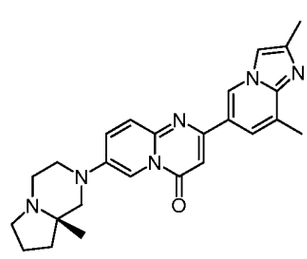
818



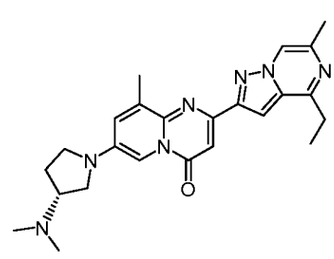
819



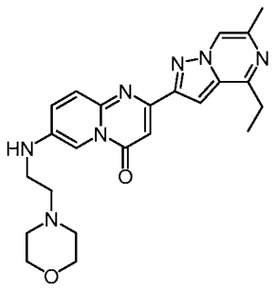
820



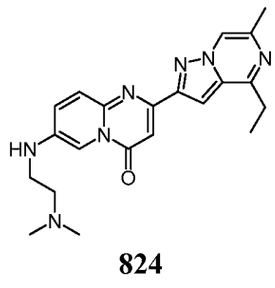
821



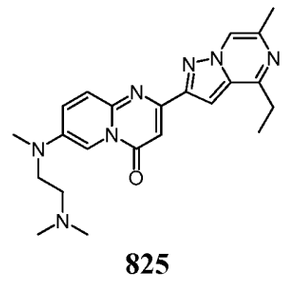
822



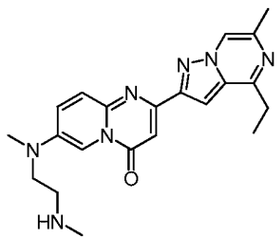
823



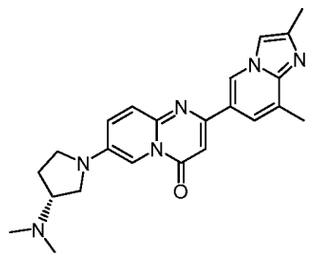
824



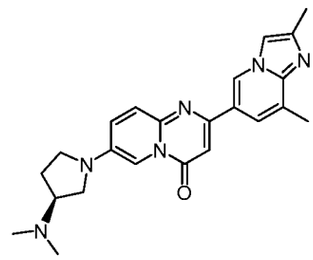
825



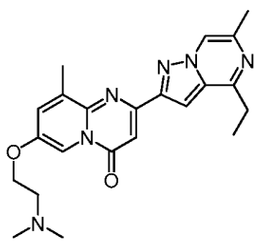
826



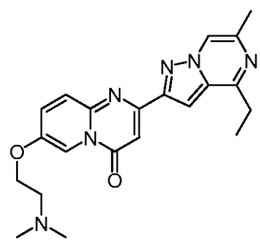
827



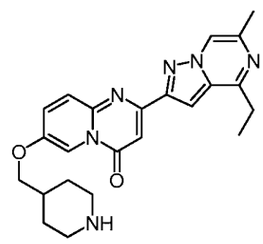
828



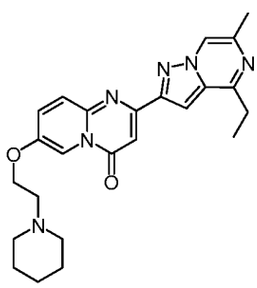
829



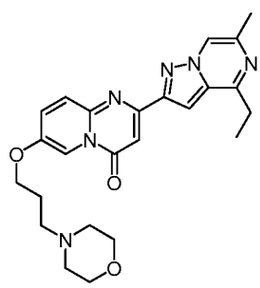
830



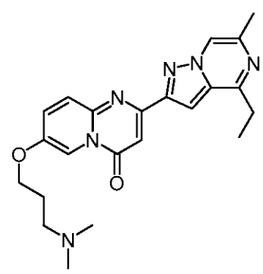
831



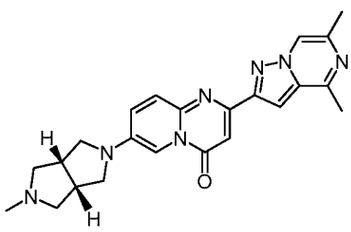
832



833



834



835

TERMINOLOGÍA

Los términos químicos utilizados en lo anterior y a través de la descripción en la presente, a menos que específicamente se definan de otro modo, deberán entenderse por alguien con experiencia ordinaria en la técnica para tener los siguientes significados indicados.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}” generalmente se refiere a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo (también denominado como propilo o propanilo), isopropilo, n-butilo (también denominado como butilo o butanilo), isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo (también denominado como pentilo o pentanilo), n-hexilo (también denominado como hexilo o hexanilo), n-heptilo (también denominado como heptilo o heptanilo), n-octilo y similares. En algunas modalidades, alquilo de C_{1-8} incluye, pero no se limita a, alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-4} y similares. Un radical alquilo C_{1-8} se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “alquenilo de C_{2-8}” generalmente se refiere radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, etenilo (también denominado como vinilo), alilo, propenilo y similares. En algunas modalidades, alquenilo de C_{2-8} incluye, pero no se limita a, alquenilo de C_{2-6}, alquenilo de C_{2-4} y similares. Un radical alquenilo de C_{2-8} se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “alquinilo de C_{2-8}” generalmente se refiere a radicales hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono en los mismos, que incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo y similares. En algunas modalidades, alquinilo de C_{2-8} incluye, pero no se limita a, alquinilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-4} y similares. Un radical alquinilo de C_{2-8} se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}” generalmente se refiere a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}, que

incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentoxi, n-hetoxi y similares. En algunas modalidades, alcoxi de C_{1-8} incluye, pero no se limita a, alcoxi de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-4} y similares. Un radical alcoxi de C_{1-8} se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo de C_{3-14}” generalmente se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico, bicíclico O policíclico saturado o parcialmente insaturado, que incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1*H*-indanilo, indenilo, tetrahidro-naftalenilo y similares. En algunas modalidades, cicloalquilo de C_{3-14} incluye, pero no se limita a, cicloalquilo de C_{3-8}, cicloalquilo de C_{5-8}, cicloalquilo de C_{3-10} y similares. Un radical cicloalquilo de C_{3-14} se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “arilo” generalmente se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, azulenilo, fenantrenilo y similares. Un radical arilo se sustituye opcionalmente con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo” generalmente se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en el cual se han remplazado uno o más miembros de anillo de átomos de carbono, donde se permiten por estabilidad estructural, con uno o más heteroátomos, tales como un átomo de O, S o N, que incluye, pero no se limita a, furanilo (también denominado como furilo), tienilo (también denominado como tiofenilo), pirrolilo, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-pirrolilo, pirazolilo, 1*H*-pirazolilo, imidazolilo, 1*H*-imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilo (tal como 1*H*-1,2,3-triazolilo y similares), oxadiazolilo (tal como 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares), tiadiazolilo, tetrazolilo (tal como 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo y similares), piridinilo (también denominado como piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, 1*H*-

indolilo, indazolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo (también denominado como benzotiofenilo), benzoimidazolilo, 1*H*-benzoimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo (también denominado como 1,3-benzooxazolilo), purinilo, 9*H*-purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-diazinilo, 1,2-diazinilo, 1,2-diazolilo, 1,4-diazanaftalenilo, acridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, tieno[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]triazol[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazol[4,3-*a*]piridinilo y similares. Un radical heteroarilo se sustituye opcionalmente en un miembro de anillo de átomos de carbono o nitrógeno con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permite por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo” generalmente se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado en el cual se han remplazado uno o más miembros del anillo de átomos de carbono, cuando se permite por la estabilidad estructural con un heteroátomo, tales como un átomo de O, S o N, que incluye, pero no se limita a, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, piranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-benzodioxolilo (también denominado como benzo[*d*][1,3]dioxolilo), 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también denominado como 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo), hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1H)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*S*6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo,

(3a*R*,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4aS,7aS)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (7*R*,8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8aS)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, octahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, (1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, (1*R*,5*S*)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, (1*S*,4*S*)—2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, azaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaspiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 6,9-diazaspiro[4.5]decilo y similar. Un radical heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno o carbono en el miembro del anillo con especies sustituyentes como se describe en la presente cuando se permita por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de

C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C1-8).

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}).

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-carbonil-alquenilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquenilo de C_{2-8}-C(O)-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-O-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquenilo de C_{2-8}-NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: - alquenilo de C_{2-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo

de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “[(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}]2-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N[alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$]$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}).

Como se utiliza en la presente, el término “[(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})[alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$].

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquinilo de C_{2-8}-NH-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquinilo de C_{2-8}-N(alquilo de C_{1-8})$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-carbonil-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de C_{1-8}-tio” se refiere a un radical de la fórmula: -S-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “amino-alquenilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquenilo de C_{2-8}-NH_2.

Como se utiliza en la presente, el término “amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-NH_2.

Como se utiliza en la presente, el término “amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH_2.

Como se utiliza en la presente, el término “amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-NH_2.

Como se utiliza en la presente, el término “(amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-NH_2)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-NH_2).

Como se utiliza en la presente, el término “amino-alquinilo de C_{2-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquinilo de C_{2-8}-NH_2.

Como se utiliza en la presente, el término “aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-O-alquilo de C_{1-8}-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “aril-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “aril-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-arilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-arilo).

Como se utiliza en la presente, el término “aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-arilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-arilo).

Como se utiliza en la presente, el término “aril-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “aril-amino-carbonilo” se refiere a

un radical de la fórmula: -C(O)-NH-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “aril-sulfoniloxi-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-O-SO_2-arilo.

Como se utiliza en la presente, el término “benzoxi-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-O-CH_2-fenilo.

Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo de C_{3-14}-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-cicloalquilo de C_{3-14}.

Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo de C_{3-14}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-cicloalquilo de C_{3-14}.

Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo de C_{3-14}-oxi” se refiere a un radical de la fórmula: -O-cicloalquilo de C_{3-14}.

Como se utiliza en la presente, el término “halo” o “halógeno” generalmente se refiere a un radical de átomo de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-halo, en donde alquilo de C_{1-8} se sustituye parcial o completamente con uno o más átomos de halógeno cuando se permita por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-halo, en donde alquilo de C_{1-8} se sustituye parcial o completamente con uno o más átomos de halógeno cuando se permita por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “halo-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-halo.

Como se utiliza en la presente, el término “(halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-halo).

Como se utiliza en la presente, el término “(halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-halo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-heteroarilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-heteroarilo).

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-heteroarilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-heteroarilo).

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-heterociclilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-heterociclilo).

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-

alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-heterociclilo)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-heterociclilo).

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “(heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(heterociclilo).

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-carbonil-oxi” se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(O)-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-oxi” se refiere a un radical de la fórmula: -O-heterociclilo.

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi” se refiere a un radical de la fórmula: -OH.

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-O-alquilo de C_{1-8}-OH.

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-OH, en donde alquilo de C_{1-8} se sustituye parcial o completamente con uno o más radicales hidroxi cuando se permita por las valencias disponibles.

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-OH.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino”

se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-OH).

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-OH.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-OH).

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-OH.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}” se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-OH).

Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-OH.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$.

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-NH-alquilo de C_{1-8}-OH).

Como se utiliza en la presente, el término “[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})[alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}-OH)$_2$].

Como se utiliza en la presente, el término “(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino” se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-OH).

Como se utiliza en la presente, el término “[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino” se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo de C_{1-8})[alquilo de C_{1-8}-N(alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8}-OH)].

Como se utiliza en la presente, el término “sustituyente” significa las variables de posición en los átomos de una molécula nuclear que se unen en una posición de átomo designada, remplazando uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado, siempre que el átomo de la unión no exceda la valencia disponible o valencias compartidas, tal que la sustitución resulte en un compuesto estable. En consecuencia, las combinaciones de sustituyentes y/o variables pueden permitirse sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables. También debe señalarse que cualquier carbono así como heteroátomo con un nivel de valencia que parezca no satisfacerse como se describe o muestra en la presente, se asume que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas.

Para propósitos de esta descripción, donde una o más variables sustituyentes para un compuesto de la Fórmula (I) abarcan funcionalidades incorporadas en un compuesto de la Fórmula (I), cada funcionalidad aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto descrito que puede seleccionarse independientemente, y como sea apropiado, independiente y/u opcionalmente sustituido.

Como se utiliza en la presente, los términos “seleccionado independientemente”, o “cada uno seleccionado” se refiere a variables funcionales en una lista de sustituyentes que puede unirse a más de uno en la estructura de una molécula nuclear, cuando el patrón de sustitución en cada aparición es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, el uso de un sustituyente genérico en una estructura nuclear para un compuesto proporcionado en la presente se entenderá para incluir el remplazo del sustituyente genérico con especies de sustituyentes que se incluyen dentro

del género particular, por ejemplo, arilo puede remplazarse independientemente con fenilo o naftalenilo (también denominado como naftilo) y similares, tal que el compuesto resultante se encuentre incluido dentro del alcance de los compuestos descritos en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término “cada caso de” cuando se utiliza en una frase tal como “... arilo, aril-alquilo de C_{1-8}, heterociclilo y heterociclil-alquilo de C_{1-8}, en donde cada caso de arilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes…” pretende incluir una sustitución opcional, independiente de cada uno de los anillos arilo y heterociclilo y en las porciones arilo y heterociclilo de aril-alquilo de C_{1-8} y heterociclil-alquilo de C_{1-8}.

Como se utiliza en la presente, el término “opcionalmente sustituido” significa que las variables, grupos, radicales o porciones sustituyentes especificadas representan el alcance del género y pueden escogerse independientemente como sea necesario para remplazar uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado de la unión de una molécula nuclear.

Como se utiliza en la presente, los términos “compuesto estable” o “estructura estable” significan un compuesto que es lo suficientemente robusto para aislarse a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulaciones de la misma en un agente terapéutico eficaz.

Los nombres de compuestos proporcionados en la presente se obtuvieron utilizando el software ACD Labs Index Name proporcionado por ACD Labs y/o el software ChemDraw Ultra proporcionado por CambridgeSoft®. Cuando el nombre del compuesto descrito en la presente tenga conflicto con la estructura representada, la estructura mostrada suplantará el uso del nombre para definir el compuesto pretendido. La nomenclatura para radicales sustituyentes definida en la presente puede diferir ligeramente del nombre químico a partir del cual se derivó; un experimentado en la técnica reconocerá que la definición del radical sustituyente pretende incluir el radical como se encuentra en el nombre químico.

El término “SMN”, a menos que se especifique en la presente de otro modo, se refiere al gen SMN1, ADN o ARN de humano, y/o al gen SMN2. ADN o ARN de humano. En una modalidad específica, el término “SMN1” se refiere al gen SMN1 ADN o

ARN de humano. En otra modalidad específica, el término “SMN2” se refiere al gen SMN2, ADN o ARN de humano.

Las secuencias de ácidos nucleicos para los genes SMN1 y SMN2 de humano se conocen en la técnica. Para las secuencias de ácidos nucleicos de SMN1 de humano, véase, por ejemplo, Nos. de Acceso GenBank DQ894095, NM_000344, NM_022874, y BC062723. Para las secuencias de ácidos nucleicos de SMN2 de humano, véase, por ejemplo, NM_022875, NM_022876, NM_022877, NM_017411, DQ894734 (Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen), CarlSbad, Calif.), BC000908, BC070242, CR595484, CR598529, CR609539, U21914, y BC015308.

El gen SMN1 puede encontrarse en la cadena directa del cromosoma 5 humano aproximadamente a partir del nucleótido 70,220,768 hasta aproximadamente el nucleótido 70,249,769. Las ubicaciones aproximadas de los exones 6, 7 y 8 e intrones 6 y 7 de SMN1 en el cromosoma 5 humano son como sigue:

70,241,893 para 70,242,003 exón 6;

70,242,004 para 70,247,767 intrón 6;

70,247,768 para 70,247,821 exón 7;

70,247,822 para 70,248,265 intrón 7; y

70,248,266 para 70,248,839 exón 8.

El gen de SMN2 puede encontrarse en la cadena directa del cromosoma 5 humano aproximadamente a partir del nucleótido 69,345,350 hasta aproximadamente el nucleótido 69,374,349.

Las ubicaciones aproximadas de los exones 6, 7 y 8 e intrones 6 y 7 de SMN2 en el cromosoma 5 humano son como sigue:

69,366,468 para 69,366,578 exón 6;

69,366,579 para 69,372,347 intrón 6;

69,372,348 para 69,372,401 exón 7;

69,372,402 para 69,372,845 intrón 7; y,

69,372,846 para 69,373,419 exón 8.

En modalidades específicas, las secuencias de nucleótidos se delimitan en lo anterior para los exones 6, 7 y 8 e intrones 6 y 7 de SMN1 que se utilizan en los constructos de ácidos nucleicos del minigen de SMN1 descritos en la presente. En otras

modalidades específicas, las secuencias de nucleótidos de los exones 6, 7 y 8 e intrones 6 y 7 de SMN2 en los ejemplos proporcionados en la presente se utilizan en los constructos de ácidos nucleicos del minigen de SMN2 descritos en la presente.

El término “Smn” o “proteína de Smn”, a menos que se especifique en la presente de otro modo, se refiere a una proteína de Smn humano que contiene los residuos de aminoácidos codificados por los exones 1 a 7 del gen de SMN1 y/o gen de SMN2. En una modalidad específica, la proteína Smn es estable y funcional *in vitro* y/o *in vivo* como se evalúa por los métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica. En otra modalidad específica, la proteína de Smn es la proteína de longitud completa codificada por el gen de SMN1 humano y/o gen de SMN2. En otra modalidad específica, la proteína de Smn tiene la secuencia de aminoácidos encontrada en el No. de Acceso GenBank NP_000335, AAC50473.1, AAA66242.1, o NP_059107.

Como se utiliza en la presente, el término “intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARNm es que se transcribe a partir del gen de SMN2”, y términos análogos, a menos que se especifique en la presente de otro modo, se refiere a la inclusión de la secuencia completa, intacta, no truncada del exón 7 de SMN2 en el ARNm maduro que se transcribe a partir del gen de SMN2 (es decir, que resulta en la producción del ARN, de SMN2 de longitud completa) *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica, tal que los niveles incrementados de proteína de Smn se producen a partir del gen de SMN2 *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica; o, que incrementa la expresión de la proteína de Smn estable y funcional que se produce a partir del gen de SMN2 *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica; o, que la expresión de la proteína de fusión codificada por el minigen se incremente *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica; o, que se incremente la expresión de la proteína de Smn producida a partir del gen de SMN2 en un sujeto (por ejemplo, un modelo animal para SMA o un sujeto humano o un paciente con SMA) en necesidad del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término “intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en el ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1”, y términos análogos, a menos que se especifique en la presente de otro modo, se refiere a la inclusión de la

secuencia del exón 7 de SMN1 completa, intacta, no truncada en el ARNm maduro que se transcribe a partir del gen de SMN1 (es decir, que resulta en la producción de ARNm de SMN1 de longitud completa) *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica, tal que los niveles incrementados de proteína de Smn se producen a partir del gen de SMN1 *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por los métodos conocidos por aquel con experiencia en la técnica; o, que la expresión incrementada de proteína de Smn estable y funcional se produce a partir del gen de SMN1 *in vitro* y/o *in vivo*, como se evalúa por métodos conocidos por aquel con experiencia en la técnica; o, que la expresión de la proteína de fusión codificada por el minigen se incrementa *in vitro* y/o *in vivo,* como se evalúa por métodos conocidos por aquel con experiencia en la técnica; o, que se incrementa la expresión de proteína de Smn producida a partir del gen de SMN1 en un sujeto (por ejemplo, un modelo animal para SMA o un sujeto humano) en necesidad del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término “cambio sustancial” en el contexto de la cantidad de ARNm significa que la cantidad de ARNm no cambia por una cantidad estadísticamente significativa, por ejemplo, un valor p menor que un valor seleccionado de 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005, 0.0001, 0.00005 o 0.00001.

Como se utiliza en la presente, los términos “sujeto” y “paciente” se utilizan de modo intercambiable para referirse a un animal o cualquier organismo viviente que tiene la sensación y la energía de movimiento voluntario, y el cual requiere para su existencia oxígeno y alimento orgánico. Ejemplos no limitantes incluyen miembros de las especies humana, equina, porcina, bovina, rata, murina, canina y felina. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. En modalidades específicas, el sujeto es un humano. En una modalidad específica, el sujeto es un paciente humano con SMA.

Como se utiliza en la presente, el término “humano anciano” se refiere a un humano de 65 años de edad o mayor.

Como se utiliza en la presente, el término “humano adulto” se refiere a un humano que es de 18 años o mayor.

Como se utiliza en la presente, el término “niño humano” se refiere a un

humano que es de 1 año a 18 años de edad.

Como se utiliza en la presente, el término “infante humano” se refiere desde un recién nacido hasta un humano de 1 año de edad.

Como se utiliza en la presente, el término “niño pequeño humano” se refiere a un humano que es de 1 a 3 años de edad.

FORMAS DE COMPUESTOS

Como se utiliza en la presente, los términos “un compuesto de la Fórmula (Ia)”, “un compuesto de la Fórmula (Ia1)”, “un compuesto de la Fórmula (Ia2)”, “un compuesto de la Fórmula (Ia3)”, “un compuesto de la Fórmula (Ia4)”, “un compuesto de la Fórmula (II)”, “un compuesto de la Fórmula (IIa)”, “un compuesto de la Fórmula (IIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (IIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (IIa3)”, “un compuesto de la Fórmula (IIa4)”, “un compuesto de la Fórmula (III)”, “un compuesto de la Fórmula (IIIa)”, “un compuesto de la Fórmula (IIIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (IIIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (IIIa3)”, “un compuesto de la Fórmula (IIIa4)”, “un compuesto de la Fórmula (IV)”, “un compuesto de la Fórmula (IVa)”, “un compuesto de la Fórmula (IVa1)”, “un compuesto de la Fórmula (IVa2)”, “un compuesto de la Fórmula (V)”, “un compuesto de la Fórmula (Va)”, “un compuesto de la Fórmula (Va1)”, “un compuesto de la Fórmula (Va2)”, “un compuesto de la Fórmula (VI)”, “un compuesto de la Fórmula (VIa”, “un compuesto de la Fórmula (VIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (VIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (VIa3)”, “un compuesto de la Fórmula (VIa4)”, “un compuesto de la Fórmula (VII)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIa)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (VIII)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIIa)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (VIIIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (IX)”, “un compuesto de la Fórmula (IXa)”, “un compuesto de la Fórmula (IXa1)”, “un compuesto de la Fórmula (IXa2)”, “un compuesto de la Fórmula (IXa3)”, “un compuesto de la Fórmula (IXa4)”, “un compuesto de la Fórmula (X)”, “un compuesto de la Fórmula (Xa)”, “un compuesto de la Fórmula (Xa1)”, “un compuesto de la Fórmula (Xa2)”, “un compuesto de la Fórmula (XI)”, “un compuesto de la Fórmula (XIa)”, “un compuesto de la Fórmula (XIa1)”, “un compuesto de la Fórmula (XIa2)”, “un compuesto de la Fórmula (XII)”, “un compuesto de la Fórmula (XIIa)”, “un

compuesto de la Fórmula (XIIa1)", "un compuesto de la Fórmula (XIIa2)", "un compuesto de la Fórmula (XIIa3)", "un compuesto de la Fórmula (XIIa4)", "un compuesto de la Fórmula (XIII)", "un compuesto de la Fórmula (XIIIa)", "un compuesto de la Fórmula (XIIIa1)", "un compuesto de la Fórmula (XIIIa2)", "un compuesto de la Fórmula (XIV)", "un compuesto de la Fórmula (XIVa)", "un compuesto de la Fórmula (XIVa1)", "un compuesto de la Fórmula (XIVa2)", cada uno se refiere al subgénero del compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En lugar de repetir modalidades para los diversos subgéneros del compuesto de la Fórmula (I), en ciertas modalidades, el término "un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se utiliza para referirse de modo inclusivo a un compuesto de la Fórmula (Ia) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Ia1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Ia2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Ia3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Ia4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (II) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIa3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIa4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (III) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIIa3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IIIa4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IV) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IVa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IVal) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IVa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (V) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Va) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Va1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Va2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VI) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIa o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIa3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIa4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula

(VII) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIII) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (VIIIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IX) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IXa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IXa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IXa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IXa3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (IXa4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (X) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Xa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Xa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (Xa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XI) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XII) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa3) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa4) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIII) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIIa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIa1) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIIIa2) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIV) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIVa) o una forma del mismo, un compuesto de la Fórmula (XIVa1) o una forma del mismo o un compuesto de la Fórmula (XIVa2) o una forma del mismo, ya sea juntos o por separado.

De este modo, modalidades y referencias para “un compuesto de la Fórmula (I)” pretenden ser inclusivas de los compuestos de la Fórmula (Ia), Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3), Fórmula (Ia4), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3), Fórmula (IIa4), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3), Fórmula (IIIa4), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (IVa1), Fórmula (IVa2), Fórmula (V), Fórmula (Va), Fórmula (Va1), Fórmula (Va2),

Fórmula (VI), Fórmula (VIa, Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VIa3), Fórmula (VIa4), Fórmula (VII), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa1), Fórmula (VIIa2), Fórmula (VIII), Fórmula (VIIIa), Fórmula (VIIIa1), Fórmula (VIIIa2), Fórmula (IX), Fórmula (IXa), Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3), Fórmula (IXa4), Fórmula (X), Fórmula (Xa), Fórmula (Xa1), Fórmula (Xa2), Fórmula (XI), Fórmula (XIa), Fórmula (XIa1), Fórmula (XIa2), Fórmula (XII), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIa1), Fórmula (XIIa2), Fórmula (XIIa3), Fórmula (XIIa4), Fórmula (XIII), Fórmula XIIIa), Fórmula XIIIa1), Fórmula (XIIIa2), Fórmula (XIV), Fórmula (XlVa), Fórmula (XlVa1) y Fórmula (XIVa2).

Como se utiliza en la presente, el término “forma” significa un compuesto de la Fórmula (I) seleccionado de un ácido libre, base libre, sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereoisómero, o tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es una seleccionada de una sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es una seleccionada de un ácido libre, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es una seleccionada de una base libre, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereoisómero o tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es un ácido libre, base libre o sal del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es un isotopólogo del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es un estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereoisómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es un tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en la presente, la forma del compuesto de la Fórmula (I) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades descritas en la presente, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se aísla para su uso.

Como se utiliza en la presente, el término “aislado” significa el estado físico de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo después de aislarse y/o purificarse de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo con un proceso o procesos de aislamiento o purificación descritos en la presente o que se conocen bien por el técnico experimentado (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) de pureza suficiente para poderse caracterizar por técnicas analíticas estándar descritas en la presente o bien conocidas por el técnico experimentado.

Como se utiliza en la presente, el término “protegido” significa que un grupo funcional en un compuesto de la Fórmula (I) se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el Compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica así como por referencia a libros de texto estándar tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al, Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

También se contemplan en la presente los profármacos de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

Como se utiliza en la presente, el término “profármaco” significa que un grupo funcional en un compuesto de la Fórmula (I) se encuentra en una forma (por ejemplo, actuando como un precursor de fármaco activo o inactivo) que se transforma *in vivo* para producir un Compuesto activo o más activo de la Fórmula (I) o una forma del mismo. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos químicos metabólicos y/o no metabólicos), tales como, por ejemplo, por hidrólisis y/o metabolismo en sangre, hígado y/u otros órganos y tejidos. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por V.J.. Stella, et. al., “Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards,”American Association of Pharmaceutical Scientists y Springer Press, 2007.

En un ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede

comprender un éster formado por el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo funcional tal como alquilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco por el remplazo de uno o más átomos de hidrógeno de la amina con un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido. En otro ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un sustituyente de hidrógeno, puede formarse un profármaco por el remplazo de uno o más átomos de hidrógeno con un sustituyente alquilo.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen aquellos compuestos sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfonato, ésteres de mono-, di- o trifosfato o sustituyentes alquilo donde sea apropiado. Como se descrine en la presente, se entenderá por una persona con experiencia ordinaria en la técnica que uno o más de tales sustituyentes pueden utilizarse para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para su uso como un profármaco.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar sales las cuales pretenden incluirse dentro del alcance de esta descripción. Con referencia a un compuesto de la Fórmula (I) en la presente, se entenderá incluir referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término “sal o sales”, como se emplea en la presente, indica sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos, así como sales básicas formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un compuesto de la Fórmula (I) contiene tanto una porción básica, tal como, pero no limitada a una piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como, pero no limitada a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal o sales” como se utiliza en la presente.

El término “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se utiliza en la presente, significa aquellas sales de los compuestos descritos en la presente que son

seguras y efectivas (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos y que poseen actividad biológica, aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula (I), por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como un equivalente o cantidad estequiométrica, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos descritos en la presente. Modalidades de sales ácidas de adición incluyen, pero no se limitan a, una sal de acetato, diacetato, fosfato ácido, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, cloruro, citrato, canforato, canforsulfonato, etansulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato, yodhidrato, isonicotinato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluensulfonato (también conocido como tosilato), trifluoroacetato, ácido trifluoroacético y similares. Una o más modalidades de sales ácidas de adición incluyen sal de cloruro, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato, acetato, diacetato, trifluoroacetato, ácido trifluoroacético y similares. Modalidades más particulares incluyen una sal de cloruro, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, trifluoroacetato, ácido trifluoroacético y similares.

Adicionalmente, se discuten los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo, por P. Stahl *et al,* Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Sals. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al, Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *InternationalJ. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al, The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (véase el sitio web de la Administración de Alimentos y Fármacos, Washington, D.C.). Estas descripciones se incorporan en la presente para referencia a las mismas.

Las sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y dietanolamina. Ciertos

compuestos descritos en la presente también pueden formar las sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como, pero no limitadas a, diciclohexilaminas, *ter*-butilaminas y similares, y con diversos aminoácidos tales como, pero no limitados a, arginina, lisina y similares. Grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfates de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas de tales sales ácidas y sales básicas pretenden ser las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la descripción en la presente y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes para las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos descritos en la presente.

Los compuestos de la Fórmula I y formas de los mismos además pueden existir en forma a tautomérica. Todas de tales formas tautoméricas se contemplan en la presente como parte de la presente descripción.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener centros quirales o asimétricos, y, por lo tanto, pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la Fórmula (I) así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir como mezclas racémicas *(R/S)* o como enantiómeros y diastereoisómeros sustancialmente puros. Los compuestos también pueden existir como enantiómeros *(R)* o *(S)* sustancialmente puros (cuando un centro quiral se encuentra presente). En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente son isómeros *(S)* y pueden existir como composiciones enantioméricamente puras que sustancialmente sólo comprenden el isómero *(S)*. En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente son isómeros *(R)* y pueden existir como composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente sólo el isómero *(R)*. Como reconocerá aquel con experiencia en la

técnica, cuando más de un centro quiral se encuentra presente, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente también pueden incluir porciones descritas como un isómero *(R,R), (R,S), (S,R)* o *(S,S)*, como se define por las Recomendaciones de Nomenclatura *IUPAC*.

Como se utiliza en la presente, el término “sustancialmente puro” se refiere a compuestos que consisten sustancialmente de un isómero simple en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98%, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual a 100% del isómero sencillo.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) es un enantiómero *(S)* sustancialmente puro presente en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98%, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual a 100%.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) es un enantiómero *(R)* sustancialmente puro presente en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98%, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual a 100%.

Como se utiliza en la presente, un “racemato” es cualquier mezcla de formas isométricas que no son “enantioméricamente puras”, incluyendo mezclas tales como, sin limitación, en una relación de alrededor de 50/50, alrededor de 60/40, alrededor de 70/30, alrededor de 80/20, alrededor de 85/15 o alrededor de 90/10.

Además, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas cis y trans, así como mezclas, se abarcan dentro del alcance de la descripción en la presente.

Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales con base en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por aquel con experiencia en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse por el

uso de columna HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los enantiómeros también pueden separarse al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica al reaccionar con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher's), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta descripción.

Todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros de posición y similares) de los compuestos actuales (incluyendo sales, solvatos, ésteres y profármacos y profármacos transformados de los mismos) los cuales pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (las cuales pueden existir aún en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, formas diastereoisoméricas y formas regioisoméricas se contemplan dentro del alcance de la descripción en la presente. Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas cis y trans, así como mezclas de los mismos, se abarcan dentro del alcance de la descripción en la presente. También, por ejemplo, todas las formas tautoméricas de los compuestos ceto-enol e imin-enamina se incluyen en la descripción en la presente. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente, por ejemplo, pueden encontrarse sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden encontrarse presentes en una mezcla racémica, como se describe *supra.*

El uso de los términos "sal," "profármaco" y "profármaco transformado" pretende aplicarse de igual forma para las sales, profármacos y profármacos transformados de todos los isotopólogos, estereoisómeros, racematos o tautómeros contemplados de los compuestos instantáneos.

El término "isotopólogo" se refiere a compuestos isotópicamente enriquecidos los cuales son idénticos a aquellos mencionados en la presente, pero por el

hecho de que uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada naturalmente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{35}Cl y ^{36}Cl, respectivamente, cada uno de los cuales también se encuentra dentro del alcance de esta descripción.

Ciertos compuestos isotópicamente enriquecidos descritos en la presente *(*por ejemplo, aquellos etiquetados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritiados (es decir*,* ^{3}H) y carbono-14 (es decir*,* ^{14}C) se prefieren en particular por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir “enriquecido con deuterio”) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una estabilidad metabólica mayor (por ejemplo, requerimientos de vida media o dosificación reducida incrementada *in vivo*) y por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente enriquecidos de la Fórmula (I) generalmente pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos por las personas con experiencia ordinaria en la técnica al sustituir un reactive isotópicamente enriquecido apropiado por un reactivo isotópicamente no enriquecido.

Cuando los compuestos se enriquecen con deuterio, la relación de deuterio a hidrógeno en los átomos deuterados de la molécula excede sustancialmente la relación de deuterio a hidrógeno de origen natural.

Una modalidad descrita en la presente puede incluir una forma isotopóloga del compuesto de la Fórmula (I), en donde el isotopólogo se sustituye en uno o más miembros de átomo del compuesto de la Fórmula (I) con uno o más átomos de deuterio en lugar de uno o más átomos de hidrógeno.

Una modalidad descrita en la presente puede incluir un compuesto de la Fórmula (I) y formas del mismo, en donde un átomo de carbono puede tener de 1 a 3 átomos de hidrógeno remplazados opcionalmente con deuterio.

Uno o más compuestos descritos en la presente pueden existir tanto en formas solvatadas como sin solvatar con solventes farmacéuticamente aceptables tales

como agua, etanol, y similares, y la descripción en la presente pretende abarcar tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Como se utiliza en la presente, el término “solvato” significa una asociación física de un compuesto descrito en la presente con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica grados variantes de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Como se utiliza en la presente, “solvato” abarca tanto solvatos de fase en solución como los que pueden aislarse. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Uno o más compuestos descritos en la presente pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos se conoce generalmente. Un proceso típico no limitante implica disolver un compuesto en una cantidad deseada del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura mayor que la ambiental, y enfriar la solución en un índice suficiente para formar cristales los cuales se aíslan después por métodos estándar. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía infrarroja, muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Como se utiliza en la presente, el término “hidrato” significa un solvato en donde la molécula de solvente es agua.

Las formas polimórficas cristalinas y amorfas de los compuestos de la Fórmula (I), y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de la Fórmula (I), también pretenden incluirse en el alcance de los compuestos descritos en la presente.

USOS DEL COMPUESTO

Se describen en la presente compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifican la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. Tales compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos han mostrado intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 utilizando los ensayos descritos en la presente (véase la sección

de Ejemplos Biológicos, *infra).* En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo tienen utilidad como intensificadores para la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2.

Se describen en la presente compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1. Tales compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos que pueden intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 utilizan, por ejemplo, un ensayo de minigen de SMN1. En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos pueden tener utilidad como intensificadores para la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARN transcrito a partir del gen de SMN2, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporcionan en la presente métodos para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARN transcrito a partir del gen de SMN2, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que module la expresión de un minigen de SMN2 descrito en la presente o en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En otra modalidad, el minigen es el minigen descrito en el Ejemplo Biológico 1, *infra.* La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro y/o in vivo,* por ejemplo, en un animal no humano o en un humano. En una modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un humano. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA, en donde la SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el

gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En otra modalidad, la célula humana es una célula humana a partir de un paciente humano con SMA. En ciertas modalidades, la célula humana es de una línea celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, y/o GM23240 (disponible de Coriell Institute). En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifica la expresión de un minigen de SMN2 descrito en la presente o en La Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En otra modalidad, el minigen es el minigen descrito en el Ejemplo Biológico 1, *infra.* La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro y/o in vivo, por ejemplo,* en un animal no humano o en un humano. En una modalidad específica, la célula humana es de o en un humano. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA, en donde SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En otra modalidad, la célula humana es una célula humana a partir de un paciente humano con SMA. En ciertas modalidades, la célula humana es de una línea celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, y/o GM23240 (disponible de Coriell Institute). En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o

una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARN transcrito a partir del gen de SMN1, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARN transcrito a partir del gen de SMN1, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En otra modalidad específica, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARN transcrito a partir del gen de SMN1, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que module la expresión de un minigen de SMN1 descrito en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro y/o in vivo, por ejemplo,* en un animal no humano o en un humano. En una modalidad específica, la célula humana es de o en un humano. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En modalidades específicas, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 y SMN2 en ARN transcrito a partir de los genes de SMN1 y SMN2, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro y/o in vivo, por ejemplo,* en un animal no humano o en un humano. En una modalidad específica, la célula humana es de o en un humano. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARN transcrito a partir del gen de SMN2, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para modular la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARN transcrito a partir del gen de SMN2, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que module la expresión de un minigen de SMN2 descritos en la presente o en La Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En otra modalidad, el minigen es el minigen descrito en el Ejemplo Biológico 1, *infra.* En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifica la expresión de un minigen de SMN2 descritos en la presente o en La Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En otra modalidad, el minigen es el minigen descrito en el Ejemplo Biológico 1, *infra.* En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARN transcrito a partir del gen de SMN1, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARN transcrito a partir del gen de SMN1, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que module la expresión de un minigen de SMN1 descrito en la presente o en La Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad, el minigen es un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En modalidades específicas, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 y SMN2 en ARN transcrito a partir de los genes de SMN1 y SMN2, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) qe intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de la Fórmula (I) que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro y/o in vivo,* por ejemplo, en un animal no

humano o en un humano. En una modalidad específica, la célula humana es de o en un humano. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, la célula humana es a partir de o se encuentra en un paciente humano con SMA, en donde SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En otra modalidad, la célula humana es una célula humana a partir de un paciente humano con SMA. En ciertas modalidades, la célula humana es de una línea celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, y/o GM23240 (disponible de Coriell Institute). En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, por ejemplo, en un ensayo basado en células o libre de células, tal como se describe en los Ejemplos Biológicos, *infra.* En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para incrementar la cantidad de proteína de Smn, que comprende administrar a un modelo animal no humano para SMA, un compuesto de la Fórmula (I) que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 por ejemplo, en un ensayo basado en células o libre de células.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) intensifica la expresión de un minigen descrito en la presente o en La Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad específica, el compuesto de la Fórmula (I) intensifica la expresión de un minigen descrito en los Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En otra modalidad específica, el compuesto de la Fórmula (I) intensifica la

expresión de un minigen descrito en el Ejemplo Biológico 1, *infra.* En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. En otra modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, incrementando de este modo la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un ensayo descrito en la presente *(*véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra).* En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2. En otra modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento que intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2, incrementando de este modo la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que

intensifique la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra).* En modalidades específicas, la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra al sujeto humano en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra).* En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA, en donde SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 en un ensayo descrito en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833. En modalidades específicas, la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra al sujeto humano en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN1 y SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o

una forma del mismo. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 en un o unos ensayos descritos en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos en aquellas publicaciones), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En modalidades específicas, la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra al sujeto humano en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA, en donde SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para intensificar la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifique la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para intensificar la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifique la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2. En modalidades específicas, la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra al sujeto humano en una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la

inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra)* o en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos en aquellas publicaciones), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA. En otra modalidad específica, el sujeto humano es un paciente humano con SMA, en donde SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en la copia telomérica del gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento que intensifica la expresión de la proteína de Smn en un sujeto humano en necesidad del mismo. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente *(*véanse*,* por ejemplo*,* los Ejemplos Biológicos, *infra).* En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra)* o en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (véanse, por ejemplo*,* los Ejemplos en aquellas publicaciones), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar la atrofia muscular espinal (SMA), que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto

humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifique la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifique la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que intensifique la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra).* En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo*,* los Ejemplos Biológicos, *infra)* o en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente

de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos en aquellas publicaciones), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En otra modalidad, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo. En una modalidad particular, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra).* En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 como se determina en un ensayo descrito en la presente (véanse, por ejemplo, los Ejemplos Biológicos, *infra)* o en la Publicación Internacional No. WO2009/151546 o en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos en aquellas publicaciones), cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En una modalidad específica, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad de un uso o método proporcionado en la presente, los compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo se utilizan en combinación con uno o más agentes adicionales. Pueden administrarse compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos a un sujeto o ponerse en contacto con una célula antes de, al mismo tiempo con, o posterior a administrarle al sujeto o poner en contacto la célula con agentes adicionales. Los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos y agentes adicionales pueden administrarse a un sujeto o ponerse en contacto con una célula en una composición simple o composiciones diferentes. En modalidades específicas, se utilizan los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con el remplazo del gen de SMN1 (por ejemplo, utilizando vectores de suministro viral). En otras modalidades específicas, se utilizan compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con remplazo celular utilizando células madre de $SMN1^{+/+}$ y/o

$SMN2^{+/+}$ diferenciadas. En otras modalidades específicas, se utilizan compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con remplazo celular utilizando células madre de $SMN1^{+/+}$ diferenciadas. En otras modalidades específicas, se utilizan compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con remplazo celular utilizando células madre de $SMN2^{+/+}$ diferenciadas. En otra modalidad específica, se utilizan compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con aclarubicina. En otra modalidad específica, se utilizan compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos en combinación con un activador de la transcripción, tal como un inhibidor de histona deacetilasa ("HDAC") (por ejemplo, butiratos, ácido valproico, e hidroxiurea), y estabilizadores de ARNm (por ejemplo, inhibidor RG3039 de extracción de ARNm de Repligen).

En una modalidad, se proporciona en la presente el uso de los compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo en combinación con terapia de apoyo, incluyendo cuidado respiratorio, nutricional o de rehabilitación.

En ciertas modalidades, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) tiene un efecto terapéutico y/o efecto benéfico. En una modalidad específica, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en uno, dos o más de los siguientes efectos: (i) reducir o mejorar la severidad de SMA; (ii) retrasar el inicio de SMA; (iii) inhibir el avance de SMA; (iv) reducir la hospitalización de un sujeto; (v) reducir el plazo de hospitalización para un sujeto; (vi) incrementar la supervivencia de un sujeto; (vii) mejorar la calidad de vida de un sujeto; (viii) reducir el número de síntomas asociados con SMA; (ix) reducir o mejorar la severidad de síntomas asociados con SMA; (x) reducir la duración de un síntoma asociado con SMA; (xi) evitar la recurrencia de un síntoma asociado con SMA; (xii) inhibir el desarrollo o inicio de un síntoma de SMA; y/o (xiii) inhibir el avance de un síntoma asociado con SMA.

Los síntomas de SMA incluyen debilidad muscular, tono muscular deficiente, llanto débil, tos débil, flacidez o una tendencia al fracaso, dificultad para succionar o ingerir, dificultad para respirar, acumulación de secreciones en los pulmones o garganta, puños apretados con manos sudorosas, parpadeo/vibración de la lengua,

cabeza inclinada con frecuencia hacia un lado, incluso cuando se encuentra acostado, piernas que tienden a ser más débiles que los brazos, piernas que asumen con frecuencia la posición de “ancas de rana”, dificultades de alimentación, susceptibilidad incrementada para infecciones en el tracto respiratorio, debilidad del intestino/vejiga, peso más bajo del normal, incapacidad de sentarse sin apoyo, fracaso para caminar, fracaso para gatear, e hipotonia, arreflexia, y múltiples contracturas congénitas (artrogriposis) asociadas con la perdida de las células del asta anterior.

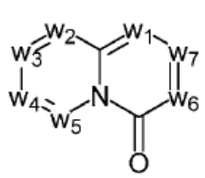
En una modalidad específica, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en uno, dos o más de los siguientes efectos: (i) una reducción en la pérdida de resistencia muscular; (ii) un incremento en la resistencia muscular; (iii) una reducción en atrofia muscular; (iv) una reducción en la pérdida de la función motora; (v) un incremento en neuronas motoras; (vii) una reducción en la pérdida de neuronas motoras; (viii) protección contra la degeneración de las neuronas motoras deficientes de SMN; (ix) un incremento en la función motora; (x) un incremento en la función pulmonar; y/o (xi) una reducción en la pérdida de la función pulmonar.

En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano o un niño pequeño humano se siente. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano se levante sin ayuda. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano camine sin ayuda. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano corra sin

ayuda. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano respire sin ayuda. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano gire mientras duerme sin ayuda. En otra modalidad, el tratamiento de SMA con un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo (sola o en combinación con un agente adicional) resulta en la capacidad funcional o ayuda a mantener la capacidad funcional para que un infante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano ingiera sin ayuda.

En ciertas modalidades, un cebador y/o sonda descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utilizan en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern, para determinar si un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de un gen de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, un cebador y/o sonda descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utilizan en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern o transferencia Southern, o un kit farmacéutico o de ensayo como se describe *infra,* para monitorear las respuestas del paciente a un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo se utiliza como se describe en la presente, en donde:

w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N;

w_2 es C-R_b o N;

w_3, w_4 y w_7 son independientemente C-R_1, C-R_2, C-R_a o N;

w_6 es C-Rh C-R_2, C-R_c o N;

en donde uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; y,

en donde cualquiera de uno, dos o tres de w_1, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 y w_7 pueden ser opcionalmente N;

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8},-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8} alquilo de C_{1-8}-amino-

alquenilo de C_{2-8} (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8} amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de

C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino,[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclilo)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8};

en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes de R_3 opcionalmente, con

un sustituyente R_4 adicional; o,

en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes de R_3;

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino;

en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres R_6 sustituyentes opcionalmente, con un sustituyente R_7 adicional;

R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-8};

R_b es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-8} o alcoxi de C_{1-8};

R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente de ciano, halógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-carbonilo, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}]2-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, [(alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8},-carbonil-amino, alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino o (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino;

R_4 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-alquilo de C_{1-8}, cicloalquilo de C_{3-14}-amino, aril-alquilo de C_{1-8}, aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, aril-sulfoniloxi-alquilo de C_{1-8}, heterociclilo o heterociclil-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{3-14}, arilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes de R_5;

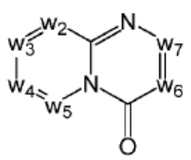
R_5 es, en cada caso, seleccionado independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de

$C_{1-8})_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio;

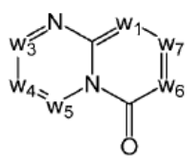
R_6 es, en cada caso, seleccionado independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio; y,

R_7 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-oxi, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

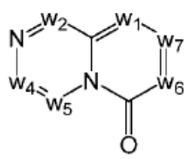
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso de un compuesto seleccionado de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV):



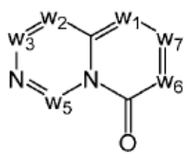
(II),



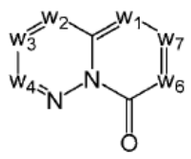
(III),



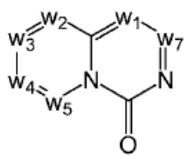
(IV),



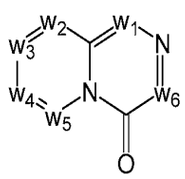
(V),



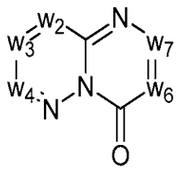
(VI),



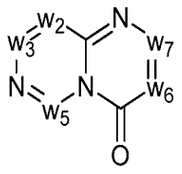
(VII),



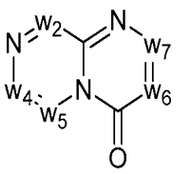
(VIII),



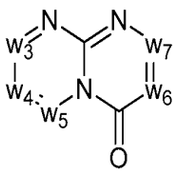
(IX),



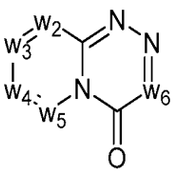
(X),



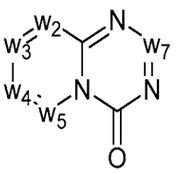
(XI),



(XII),



(XIII) o



(XIV)

o una forma del mismo.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (II), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (II), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (II), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (II), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (III), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (III), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1 y w_1, w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (III), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (III), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IV), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IV), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1 y w_5 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (V), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (V), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VI), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VI), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VI), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1 y w_3 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VI), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1 y w_3 son independientemente C-R_a o N, w_2 es C-R_b o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VII), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_1, w_3 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VII), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_1, w_3 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_1, w_4 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_1, w_4 y w_5 son C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IX), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IX), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N y w_2 es C-R_b o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IX), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N, w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IX), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N, w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (X), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (X), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XI), w_4 es C-R_1, w_7

es C-R_2, w_2 es C-R_b o N, w_5 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XI), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N, w_5 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2 y w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1 y w_4, w_5 y w_7 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XII), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XII), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

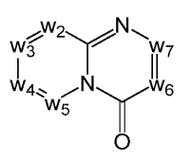
En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIII), w_3 es C-R_1, w_6 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_4 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIII), w_3 es C-R_2, w_6 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_4 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

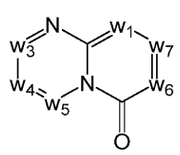
En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIV), w_4 es C-R_1, w_7 es C-R_2, w_2 es C-R_b o N y w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

En otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIV), w_4 es C-R_2, w_7 es C-R_1, w_2 es C-R_b o N y w_3 y w_5 son independientemente C-R_a o N.

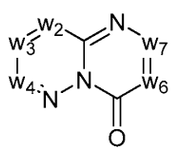
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto seleccionado de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) o Fórmula (XII):



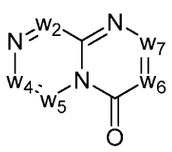
(II),



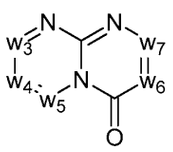
(III),



(IX),



(XI), o

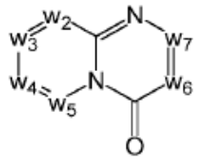


(XII)

o una forma del mismo.

Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del

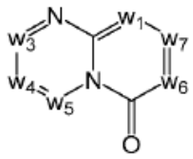
compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o una forma del mismo.

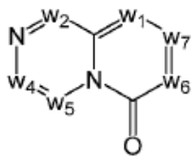
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o una forma del mismo.

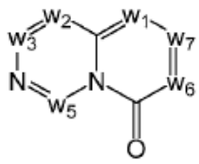
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

o una forma del mismo.

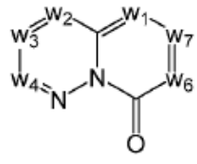
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o una forma del mismo.

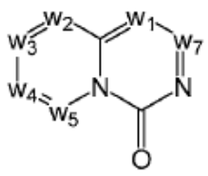
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (VI):



(VI)

o una forma del mismo.

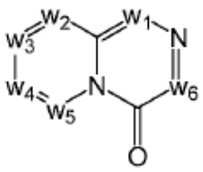
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (VII):



(VII)

o una forma del mismo.

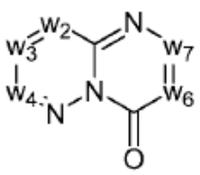
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIII):



(VIII)

o una forma del mismo.

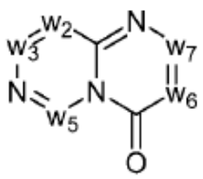
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (IX):



(IX)

o una forma del mismo.

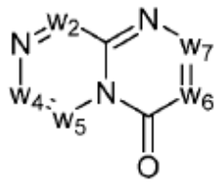
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (X):



(X)

o una forma del mismo.

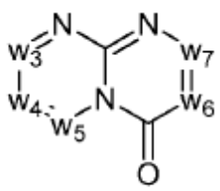
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (XI):



(XI)

o una forma del mismo.

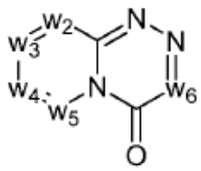
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (XII):



(XII)

o una forma del mismo.

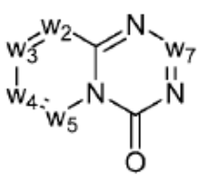
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIII):



(XIII)

o una forma del mismo.

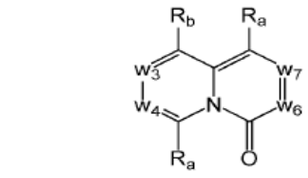
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIV):



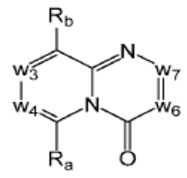
(XIV)

o una forma del mismo.

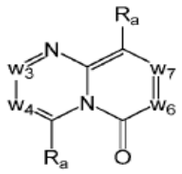
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV) es



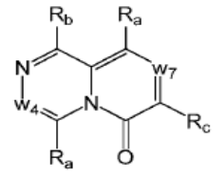
(Ia),



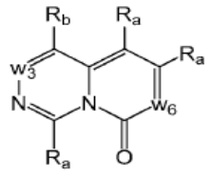
(IIa),



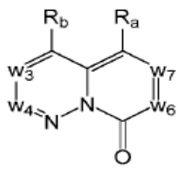
(IIIa),



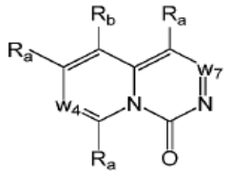
(IVa),



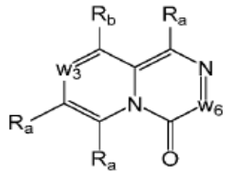
(Va),



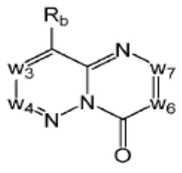
(VIa)



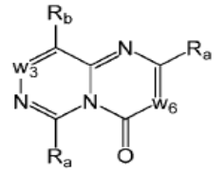
(VIIa),



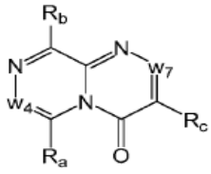
(VIIIa),



(IXa),



(Xa),



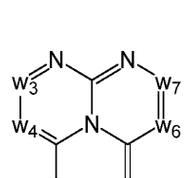
(XIa),

el uso de un compuesto seleccionado de la Fórmula (la), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa, Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIIa) o Fórmula (XIVa), respectivamente:

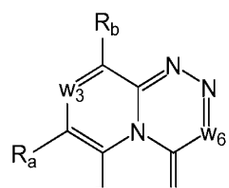
o una forma del mismo.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (la), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

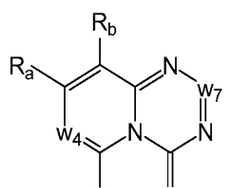
cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,



(XIIa),



(XIIIa), o



(XIVa)

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IVa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Va), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa, uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Xa), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIa), uno de w_4 y

w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa), uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno diferente de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, siempre que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1 y w_4 y w_7 son independientemente C-R_a o N; o,

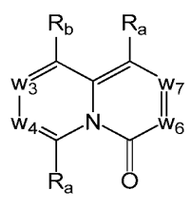
cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

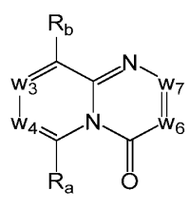
cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N.

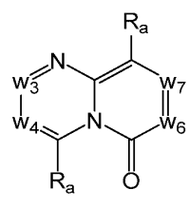
En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa), uno de w_3 y w_6 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_3 es C-R_1, entonces w_6 es C-R_2; o, cuando w_3 es C-R_2, entonces w_6 es C-R_1.

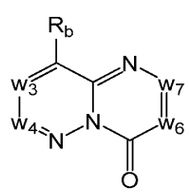
En una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIVa), uno de w_4 y w_7 es C-R_1 y el otro es C-R_2, siempre que, cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2; o, cuando w_4 es C-R_2, entonces w_7 es C-R_1.

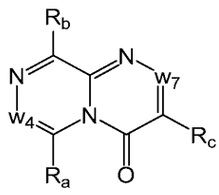
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) o Fórmula (XII) es el uso del compuesto

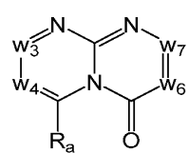

(Ia),


(IIa),


(IIIa),


(IXa),

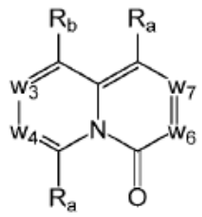

(XIa), o


(XIIa)

seleccionado de la Fórmula (la), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (XIa) o Fórmula (XIIa), respectivamente:

o una forma del mismo.

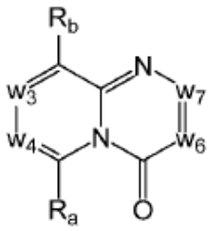
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (I) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una forma del mismo.

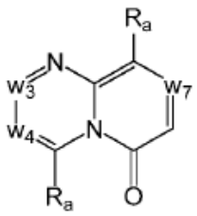
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (II) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIa):



(IIa)

o una forma del mismo.

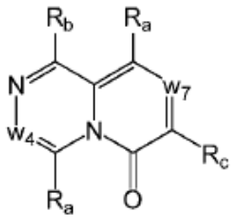
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (III) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o una forma del mismo.

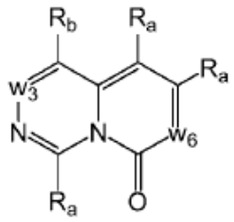
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IV) es el uso del compuesto de la Fórmula (IVa):



(IVa)

o una forma del mismo.

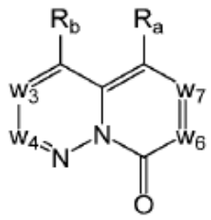
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (V) es el uso del compuesto de la Fórmula (Va):



(Va)

o una forma del mismo.

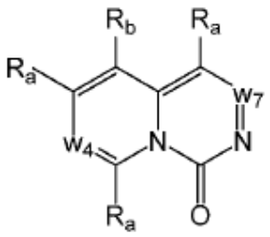
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VI) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIa:



(VIa)

o una forma del mismo.

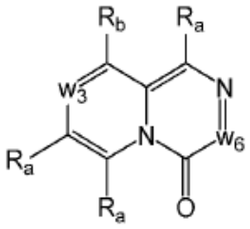
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VII) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIa):



(VIIa)

o una forma del mismo.

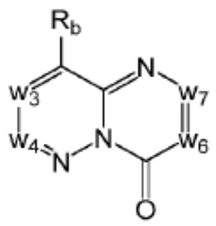
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIII) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

o una forma del mismo.

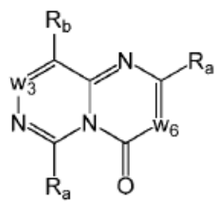
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IX) es el uso del compuesto de la Fórmula (IXa):



(IXa)

o una forma del mismo.

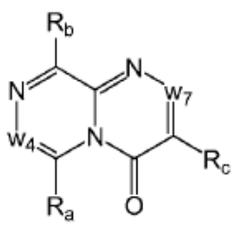
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (X) es el uso del compuesto de la Fórmula (Xa):



(Xa)

o una forma del mismo.

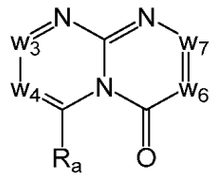
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XI) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIa):



(XIa)

o una forma del mismo.

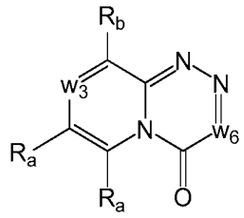
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XII) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIa):



(XIIa)

o una forma del mismo.

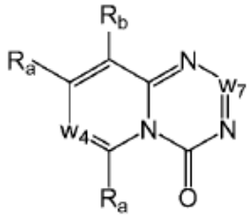
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIII) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

o una forma del mismo.

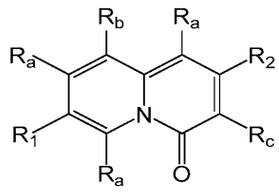
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIV) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIVa):



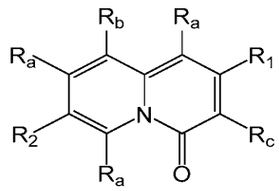
(XIVa)

o una forma del mismo.

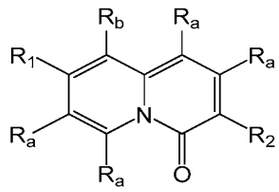
Otra modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Ia) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3) o Fórmula (Ia4):



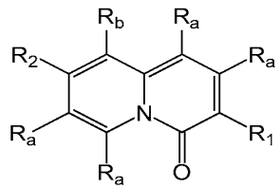
(Ia1),



(Ia2),



(Ia3) o

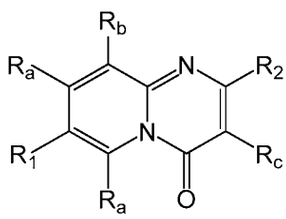


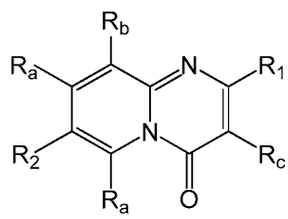
(Ia4)

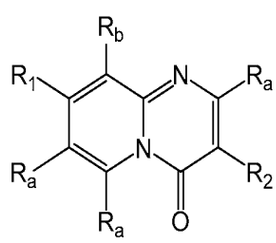
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3) o Fórmula (IIa4):

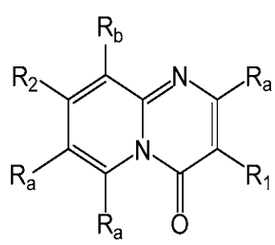
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa) es el uso de un





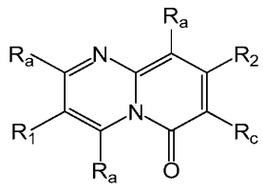


(IIa3) o

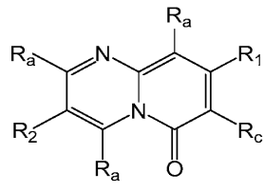


(IIa4)

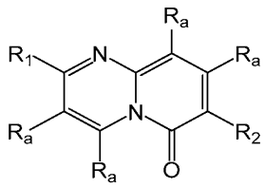
compuesto de la Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3) o Fórmula (IIIa4):



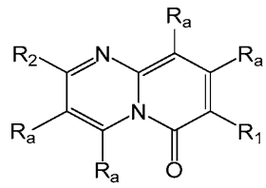
(IIIa1),



(IIIa2),



(IIIa3) o

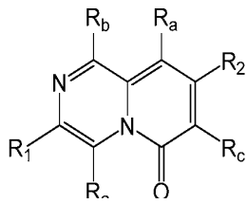


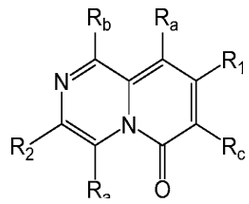
(IIIa4)

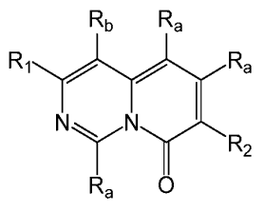
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IVa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (IVa1) o Fórmula (IVa2):

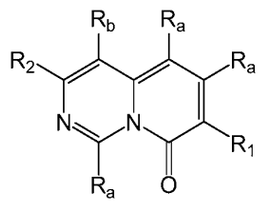
o una forma del mismo.







(Va1) o



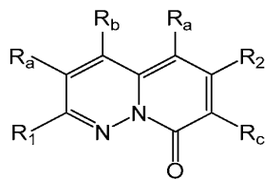
(Va2)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Va) es el uso de un compuesto de la Fórmula (Va1) o la Fórmula (Va2):

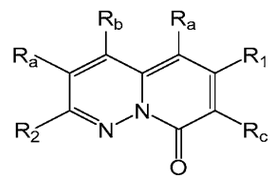
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa es el uso de un compuesto de la Fórmula (VIa1), Formula (VIa2), Formula (VIa3) o la Fórmula (VIa2):

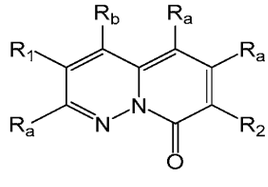
o una forma del mismo.



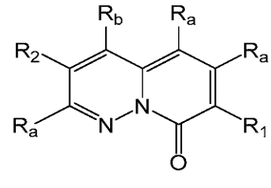
(VIa1),



(VIa2),



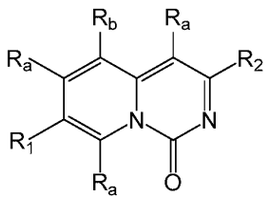
(VIa3) o



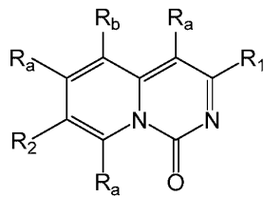
(VIa4)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (VIIa1) o la Fórmula (VIIa2):

o una forma del mismo.

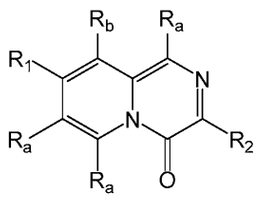


(VIIa1) o

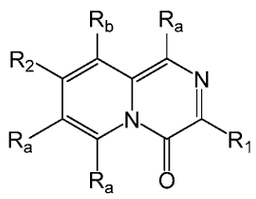


(VIIa2)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (VIIa1) o Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa1) o

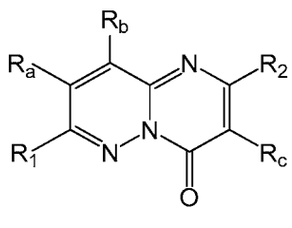


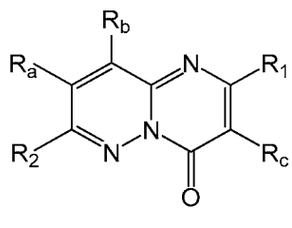
(VIIIa2)

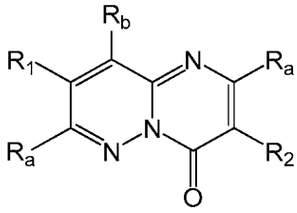
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (IXal), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3) o Fórmula (IXa4):

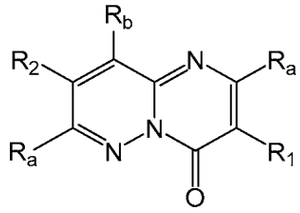
o una forma del mismo.





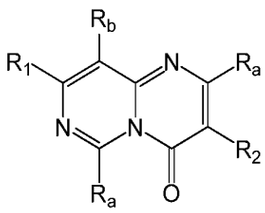


(IXa3) o

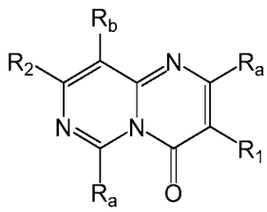


(IXa4)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Xa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (Xa1) o Fórmula (Xa2):



(Xa1) o

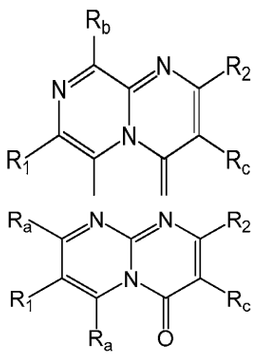


(Xa2)

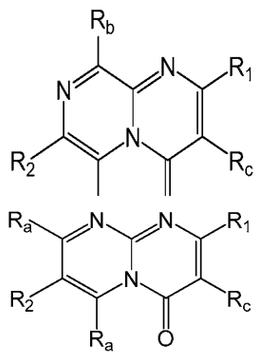
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (XIa1) o Fórmula (XIa2):

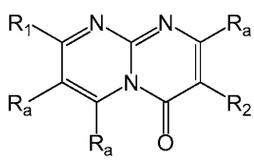
o una forma del mismo.



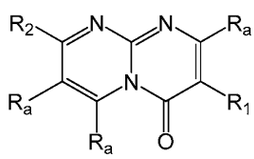
(XIIa1),



(XIIa2),



(XIIa3) o



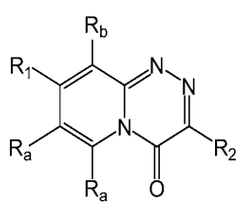
(XIIa4)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (XIIa1), Fórmula (XIIa2), Fórmula (XIIa3), o Fórmula (XIIa4):

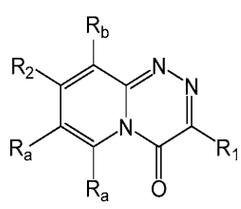
o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (XIIIa1) o Fórmula (XIIIa2):

o una forma del mismo.



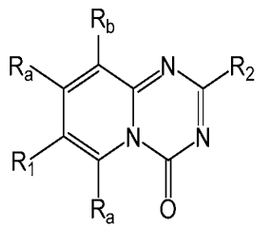
(XIIIa1) o



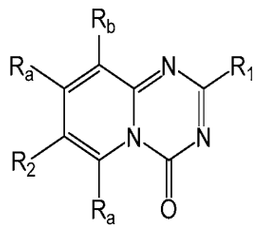
(XIIIa2)

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIVa) es el uso de un compuesto de la Fórmula (XIVa1) o Fórmula (XIVa2):

o una forma del mismo.

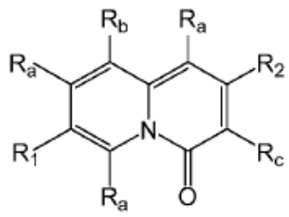


(XIVa1) o



(XIVa2)

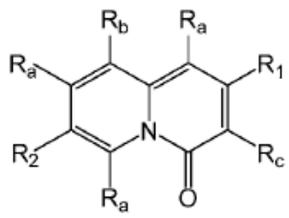
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Ia) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia1):



(Ia1)

o una forma del mismo.

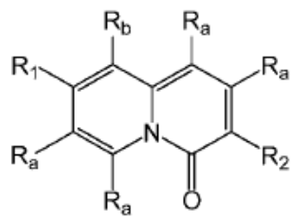
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Ia) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia2):



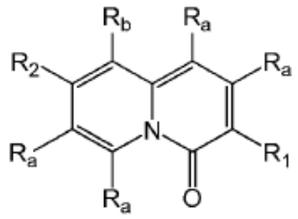
(Ia2)

o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Ia) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia3):



(Ia3)



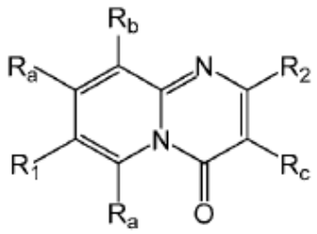
(Ia4)

o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Ia) es el uso del compuesto de la Fórmula (Ia4):

o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa) es el uso del

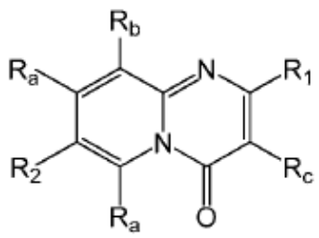


(IIa1)

compuesto de la Fórmula (IIa1):

o una forma del mismo

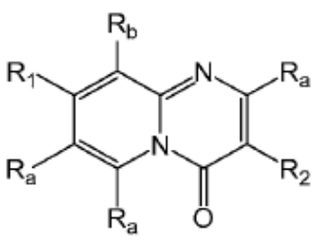
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIa2):



(IIa2)

o una forma del mismo

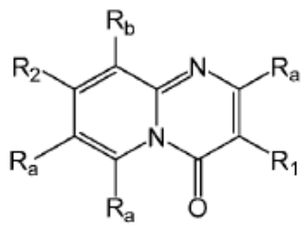
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIa3):



(IIa3)

o una forma del mismo

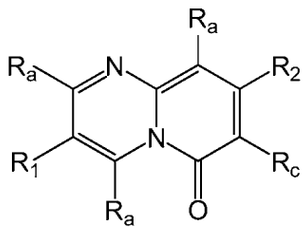
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIa4):



(IIa4)

o una forma del mismo

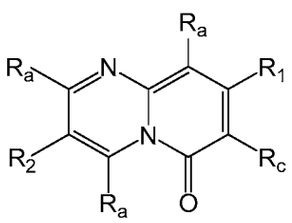
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIIa1):



(IIIa1)

o una forma del mismo

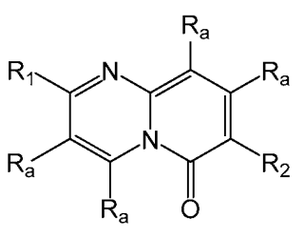
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

o una forma del mismo

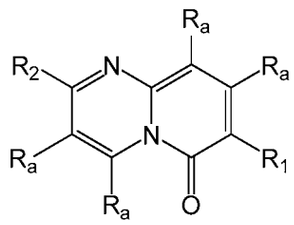
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIIa3):



(IIIa3)

o una forma del mismo.

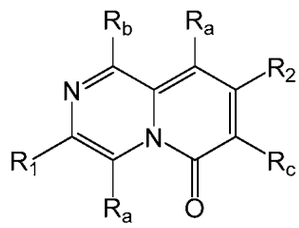
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IIIa4):



(IIIa4)

o una forma del mismo.

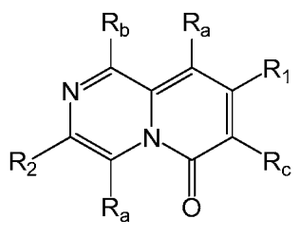
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IVa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IVa1):



(IVa1)

o una forma del mismo

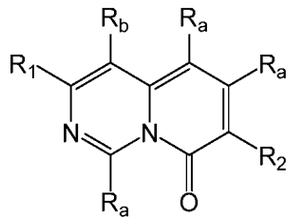
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IVa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IVa2:



(IVa2)

o una forma del mismo.

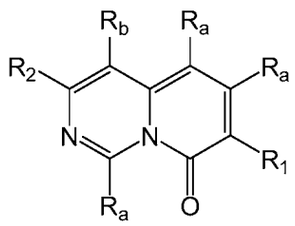
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Va) es el uso del compuesto de la Fórmula (Va1):



(Va1)

o una forma del mismo.

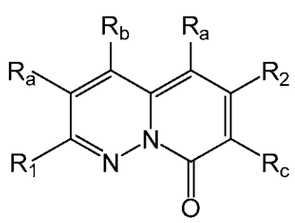
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Va) es el uso del compuesto de la Fórmula (Va2):



(Va2)

o una forma del mismo

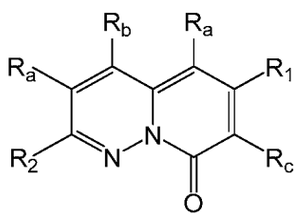
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa es el uso del compuesto de la Fórmula (VIa1):



(VIa1)

o una forma del mismo.

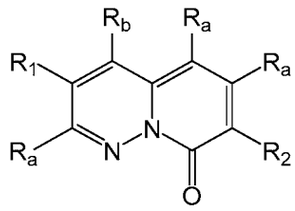
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa es el uso del compuesto de la Fórmula (VIa2):



(VIa2)

o una forma del mismo.

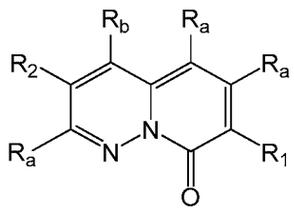
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa es el uso del compuesto de la Fórmula Formula (VIa3):



(VIa3)

o una forma del mismo.

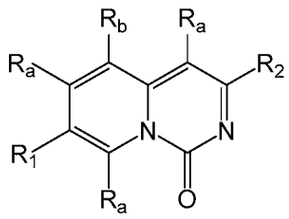
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIa es el uso del compuesto de la Fórmula (VIa4):



(VIa4)

o una forma del mismo.

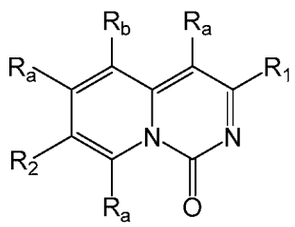
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

o una forma del mismo.

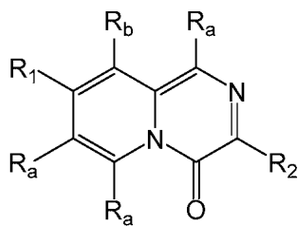
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

o una forma del mismo.

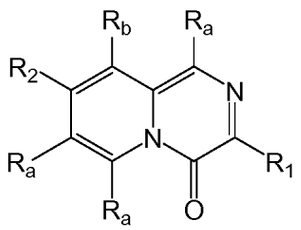
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

o una forma del mismo

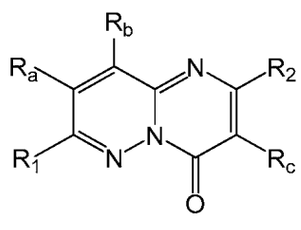
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (VIIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

o una forma del mismo

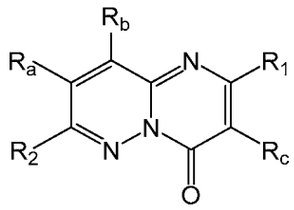
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IXa1):



(IXa1)

o una forma del mismo

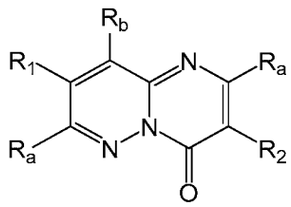
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IXa2):



(IXa2)

o una forma del mismo.

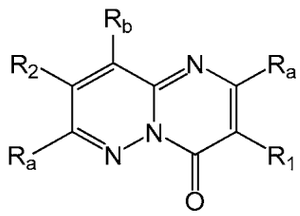
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IXa3):



(IXa3)

o una forma del mismo.

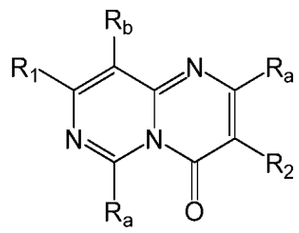
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (IXa) es el uso del compuesto de la Fórmula (IXa4):



(IXa4)

o una forma del mismo.

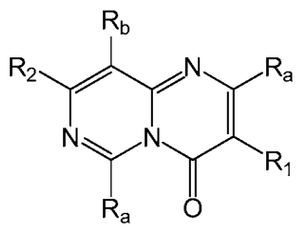
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Xa) es el uso del compuesto de la Fórmula (Xa1):



(Xa1)

o una forma del mismo.

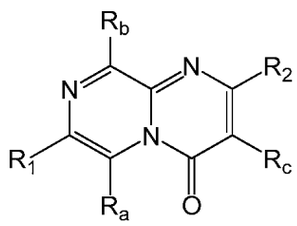
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (Xa) es el uso del compuesto de la Fórmula (Xa2):



(Xa2)

o una forma del mismo.

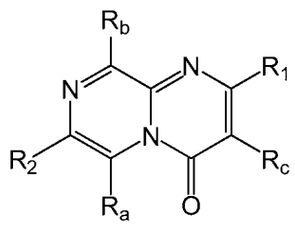
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIa1):



(XIa1)

o una forma del mismo.

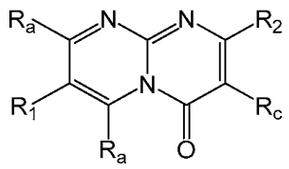
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIa2):



(XIa2)

o una forma del mismo.

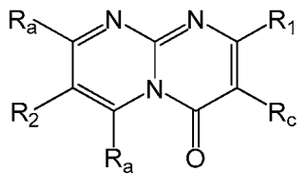
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIa1):



(XIIa1)

o una forma del mismo.

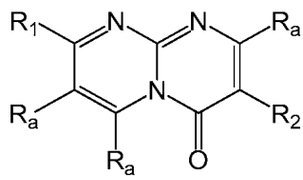
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIa2):



(XIIa2)

o una forma del mismo.

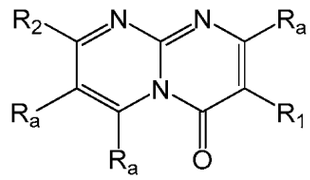
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIa3):



(XIIa3)

o una forma del mismo.

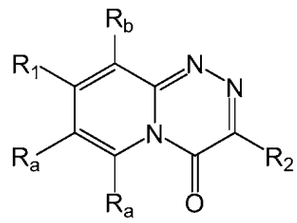
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIa4):



(XIIa4)

o una forma del mismo.

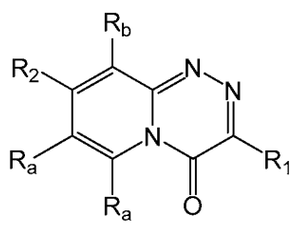
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa1):



(XIIIa1)

o una forma del mismo.

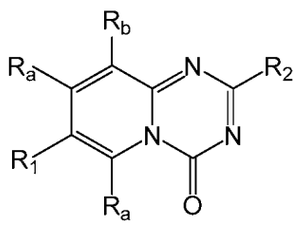
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIIIa2):



(XIIIa2)

o una forma del mismo.

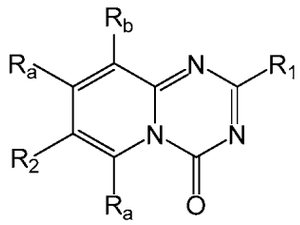
Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIVa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIVa1):



(XIVa1)

o una forma del mismo.

Una modalidad del uso del compuesto de la Fórmula (XIVa) es el uso del compuesto de la Fórmula (XIVa2):



(XIVa2)

o una forma del mismo.

POBLACIÓN DE PACIENTES

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto que sufre de SMA. En otras modalidades, se administra un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, a un sujeto predispuesto o susceptible a SMA. En una modalidad específica, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto humano que tiene SMA, en donde la SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En ciertas modalidades, el sujeto humano se genotipifica antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para determinar si el sujeto tiene una mutación o supresión de inactivación en la copia telomérica del gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 0. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 1. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 2. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o

una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 3. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 4. En ciertas modalidades, el sujeto humano es un paciente con SMA.

En ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto que se beneficiará o puede beneficiarse a partir de la inclusión intensificada del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2. En modalidades específicas, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un sujeto que podrá o puede beneficiarse a partir de la expresión intensificada de proteína de Smn.

En ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un humano que tiene una edad en un margen de alrededor de 0 meses a alrededor de 6 meses de edad, de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses de edad, de alrededor de 6 a alrededor de 18 meses de edad, de alrededor de 18 a alrededor de 36 meses de edad, de alrededor de 1 a alrededor de 5 años de edad, de alrededor de 5 a alrededor de 10 años de edad, de alrededor de 10 a alrededor de 15 años de edad, de alrededor de 15 a alrededor de 20 años de edad, de alrededor de 20 a alrededor de 25 años de edad, de alrededor de 25 a alrededor de 30 años de edad, de alrededor de 30 a alrededor de 35 años de edad, de alrededor de 35 a alrededor de 40 años de edad, de alrededor de 40 a alrededor de 45 años de edad, de alrededor de 45 a alrededor de 50 años de edad, de alrededor de 50 a alrededor de 55 años de edad, de alrededor de 55 a alrededor de 60 años de edad, de alrededor de 60 a alrededor de 65 años de edad, de alrededor de 65 a alrededor de 70 años de edad, de alrededor de 70 a alrededor de 75 años de edad, de alrededor de 75 a alrededor de 80 años de edad, de alrededor de 80 a alrededor de 85 años de edad, de alrededor de 85 a alrededor de 90 años de edad, de alrededor de 90 a alrededor de 95 años de edad o de alrededor de 95 a alrededor de 100 años de edad.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un infante humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una

composición farmacéutica del mismo se administra a un niño pequeño humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un niño humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un humano adulto. En aún otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo se administra a un humano de edad avanzada.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o mejorar la SMA. En otras modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o ameliorato SMA. En otras modalidades, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente con SMA para evitar el avance de la SMA. En otras modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o mejorar la SMA.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto que sufren de la SMA. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, se administra a un sujeto predispuesto o susceptible a SMA. En una modalidad específica, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto humano que tiene SMA, en donde la SMA es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En ciertas modalidades, el sujeto humano se genotipifica antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo para determinar si el sujeto tiene una mutación o supresión de inactivación en la copia telomérica del gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o medicamento del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 0. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 1. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 2. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 3. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto con SMA Tipo 4. En ciertas modalidades, el sujeto humano es un paciente con SMA

En ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto que se beneficiará o puede beneficiarse a partir de la inclusión intensificada del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2. En modalidades específicas, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un sujeto que podrá o puede beneficiarse a partir de la expresión intensificada de proteína de Smn.

En ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un humano que tiene una edad en

un margen de alrededor de 0 meses a alrededor de 6 meses de edad, de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses de edad, de alrededor de 6 a alrededor de 18 meses de edad, de alrededor de 18 a alrededor de 36 meses de edad, de alrededor de 1 a alrededor de 5 años de edad, de alrededor de 5 a alrededor de 10 años de edad, de alrededor de 10 a alrededor de 15 años de edad, de alrededor de 15 a alrededor de 20 años de edad, de alrededor de 20 a alrededor de 25 años de edad, de alrededor de 25 a alrededor de 30 años de edad, de alrededor de 30 a alrededor de 35 años de edad, de alrededor de 35 a alrededor de 40 años de edad, de alrededor de 40 a alrededor de 45 años de edad, de alrededor de 45 a alrededor de 50 años de edad, de alrededor de 50 a alrededor de 55 años de edad, de alrededor de 55 a alrededor de 60 años de edad, de alrededor de 60 a alrededor de 65 años de edad, de alrededor de 65 a alrededor de 70 años de edad, de alrededor de 70 a alrededor de 75 años de edad, de alrededor de 75 a alrededor de 80 años de edad, de alrededor de 80 a alrededor de 85 años de edad, de alrededor de 85 a alrededor de 90 años de edad, de alrededor de 90 a alrededor de 95 años de edad ir de alrededor de 95 a alrededor de 100 años de edad.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un infante humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un niño pequeño humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un niño humano. En otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un humano adulto. En aún otras modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un humano de edad avanzada.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo,

se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA. En otras modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente para evitar el inicio de la SMA en un paciente en riesgo de desarrollar SMA.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o mejorar la SMA. En otras modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o mejorar la SMA. En otras modalidades, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente con SMA para evitar el avance de la SMA. En otras modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o un medicamento del mismo, se administra a un paciente con SMA para tratar o mejorar la SMA.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cuando se administra a un paciente, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se administra de preferencia como un componente de una composición que comprende opcionalmente un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede administrarse oralmente, o por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección por bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, oral mucoso, rectal, y mucoso intestinal) y puede administrarse junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de suministro, por ejemplo, encapsulación en liposomas, macropartículas, microcápsulas, cápsulas, y pueden utilizarse para administrar el compuesto.

Métodos de administración incluyen pero no se limitan a parenteral, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectalmente, por inhalación, o tópicamente, en particular a los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional. En muchos casos, la administración

resultará en la liberación de un compuesto en el torrente sanguíneo. En una modalidad específica, un compuesto se administra oralmente.

DOSIFICACIÓN Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

La cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo que será efectiva en el tratamiento de SMA, por ejemplo, depende de la vía de administración, el tipo de SMA, la salud general del sujeto, etnicidad, edad, peso, y género del sujeto, dieta, tiempo, y severidad de la SMA, y debe decidirse de acuerdo con el juicio del profesional y las circunstancias de cada paciente o sujeto.

En modalidades específicas, una “cantidad efectiva,” “cantidad profilácticamente efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” en el contexto de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o una composición o medicamento del mismo se refiere a una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) que tiene un efecto terapéutico y/o efecto benéfico. En ciertas modalidades específicas, una “cantidad efectiva,” “cantidad profilácticamente efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” en el contexto de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, o composición o medicamento del mismo resulta en uno, dos o más de los siguientes efectos: (i) reduce o mejora la severidad de la SMA; (ii) retrasa el inicio de la SMA; (iii) inhibe el avance de la SMA; (iv) reduce la hospitalización de un sujeto; (v) reduce el plazo de hospitalización para un sujeto; (vi) incrementa la sobrevivencia de un sujeto; (vii) mejora la calidad de vida de un sujeto; (viii) reduce el número de síntomas asociados con la SMA; (ix) reduce o mejora la severidad de síntomas asociados con la SMA; (x) reduce la duración de síntomas asociados con la SMA; (xi) evita la recurrencia de síntomas asociados con la SMA; (xii) inhibe el desarrollo o inicio de un síntoma de la SMA; y/o (xiii) inhibe el avance de síntomas asociados con la SMA. En ciertas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo es una cantidad efectiva para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARNm de SMN2 que se transcribe a partir del gen de SMN2 e incrementa los niveles del proteína de Smn producidos a partir del gen de SMN2 y de este modo producir un efecto benéfico deseado en un sujeto en necesidad del mismo. En algunos casos, el efecto deseado puede determinarse al analizar o cuantificar: (1) la inclusión del exón 7 de SMN2

en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2; o (2) los niveles de la proteína de Smn producida a partir del gen de SMN2. Ejemplos no limitantes de cantidades efectivas de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo se describen en la presente.

Por ejemplo, la cantidad efectiva puede ser la cantidad requerida para tratar la SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, o la cantidad requerida para intensificar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 en un sujeto humano en necesidad del mismo, o la cantidad requerida para incrementar los niveles de proteína de Smn producida a partir del gen de SMN2 en un sujeto humano en necesidad del mismo. En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente con SMA.

En general, la cantidad efectiva se encontrará en un margen de alrededor de 0.001 mg/kg/día a alrededor de 500 mg/kg/día para un paciente o sujeto que tiene un peso en un margen de entre alrededor de 1 kg a alrededor de 200 kg. Se espera que el sujeto adulto típico tenga un peso medio en un margen de entre alrededor de 70 y alrededor de 100 kg.

Dentro del alcance de la presente descripción, la “cantidad efectiva” de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento, la preparación de un kit farmacéutico o de un método para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, pretende incluir una cantidad en un margen de alrededor de 0.001 mg a alrededor de 35,000 mg. En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente con SMA.

Las composiciones descritas en la presente se formulan para la administración al sujeto mediante cualquier ruta de suministro de fármacos conocida en la técnica. Ejemplos no limitantes incluyen las vías de administración oral, ocular, rectal, bucal, topical, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo e infusión), intracerebral, transdérmica, pulmonar.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las modalidades descritas en la presente incluyen el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo en una composición farmacéutica. En una modalidad específica, se describe en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula

(I) o una forma del mismo en una composición farmacéutica para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, el sujeto humano es un paciente con SMA.

Un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo puede encontrarse opcionalmente en forma de una composición que comprende el compuesto o una forma del mismo y un portador, excipiente o diluyente opcional. Otras modalidades proporcionadas en la presente incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo y un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad específica, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración veterinaria y/o humana. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden encontrarse en cualquier forma que permita que se administre la composición a un sujeto.

En una modalidad específica y en este contexto, el término “portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable” significa un portador, excipiente o diluyente aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos. El término “portador” se refiere aun diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente, o vehículo con el cual se administra un agente terapéutico. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí y similares. El agua es un portador específico para composiciones farmacéuticas administradas intravenosamente. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como portadores líquidos, en particular para soluciones inyectables.

Las composiciones típicas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados se conocen bien por aquellos con experiencia en la técnica de farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen

almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, mono estearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación, depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la manera en la cual la forma de dosificación se administrará a un paciente y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Además, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describen en la presente. Las composiciones y formas de dosificación unitarias sencillas pueden tomar la forma de soluciones o jarabes (opcionalmente con un agente saborizante), suspensiones (opcionalmente con un agente saborizante), emulsiones, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), píldoras, cápsulas, gránulos, polvo (opcionalmente por reconstitución), formulaciones enmascarantes del sabor o de liberación sostenida y similares.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente que son adecuadas para su administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, tabletas, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, y líquidos. Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes, y lubricantes.

BIOMARCADORES

En ciertas modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o gen de SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 se utiliza como un biomarcador para SMA. En ciertas modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o gen de SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 se utiliza como un biomarcador para SMA. En otras modalidades, la cantidad de ARNm que

se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 se utiliza como un biomarcador para un paciente con SMAse trata con un compuesto, tal como se describe en la presente. En otras modalidades, la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 se utiliza como un biomarcador para un paciente con SMAse trata con un compuesto, tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, un cambio en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y un cambio correspondiente en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 es un biomarcador para un paciente que se trata con un compuesto, tal como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y una reducción correspondiente en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 después de la administración de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) indica que el compuesto puede ser efectivo para tratar SMA. En otra modalidad específica, una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 e incluye el exón 7 de SMN2 y un incremento correspondiente en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN2 después de la administración de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente) indica que el compuesto no será efectivo para tratar SMA. De acuerdo con estas modalidades, los cebadores de SMN y/o una sonda de SMN descritos a continuación pueden utilizarse en ensayos, tales como PCR (por ejemplo, qPCR) y RT-PCR (por ejemplo, RT-qPCR o RT-PCR de punto fina1) para evaluar y/o cuantificar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 gene e incluye o no exón 7 de SMN1 y/o SMN2.

En una modalidad, se proporcionan en la presente cebadores de SMN y/o sondas de SMN (por ejemplo, un cebador directo que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13; y/o un cebador inverso que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 9 ó 12; y/o una sonda de SMN tal como una SEQ ID NO. 3 ó 10) para

amplificar ácidos nucleicos que codifican o codificados por SMN1 y/o SMN2 de humano. Estos cebadores pueden utilizarse como cebadores, por ejemplo, en RT-PCR (tal como RT-PCR, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR como se describen en la presente o como se conoce por alguien con experiencia en la técnica), PCR (tal como qPCR) o amplificación de círculo rodante, y como sondas en ensayos de hibridación, tales como un ensayo por transferencia Northern y/o una transferencia Southern. Como se utiliza en los Ejemplos Biológicos en la presente, RT-PCR de punto final es una reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa que se lleva a cabo para un cierto número de ciclos de amplificación (o hasta que se agotan los materiales de partida) después de una cuantificación de cada uno de los productos de ADN, por ejemplo, utilizando la separación electroforética en gel, tinción con un tinte fluorescente, cuantificación de fluorescencia y similares.

La SEQ ID NO. 1 se hibrida al ADN o ARN que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 22 a 40 del exón 7 de SMN1 y/o SMN2, SEQ ID NO. 2 se hibrida a ADN o ARN que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 4 a 26 de la secuencia de codificación de luciferasa de la luciérnaga; SEQ ID NO. 7 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido) que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 32 a 54 del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y los nucleótidos 1 a 4 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2, SEQ ID NO. 8 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido) que comprende los nucleótidos que corresponden, en orden, a los nucleótidos 87 a 111 del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y los nucleótidos 1 a 3 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2, SEQ ID NO. 9 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN o ARN antisentido) que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 39 a 62 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2, SEQ ID NO. 11 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido) que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 43 a 63 del exón 6 de SMN1 y/o SMN2, SEQ ID NO. 12 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN o ARN antisentido) que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 51 a 73 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2, y SEQ ID NO. 13 se hibrida a una secuencia de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido)

que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 22 a 46 del exón 6 de SMN1 y/o SMN2.

En consecuencia, un oligonucleótido que corresponde a SEQ ID NO. 9, 11, 12 y/o 13 puede utilizarse en una reacción de amplificación para amplificar ácidos nucleicos que codifican o codificados por SMN1 y/o SMN2 de humano que carecen del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 de humano y ácidos nucleicos que codifican o codificados por SMN1 y/o SMN2 de humano e incluyen el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 de humano. En contraste, un oligonucleótido que corresponde a SEQ ID NO. 8 junto con un cebador inverso corriente abajo (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) puede utilizarse para amplificar ácidos nucleicos que codifican o codificados por SMN1 y/o SMN2 de humano que carecen del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 de humano y un oligonucleótido que corresponde a SEQ ID NO. 1 y 7 junto con un cebador inverso corriente abajo (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) pueden utilizarse para amplificar ácidos nucleicos que codifican o codificados por SMN1 de humano y/o SMN2 de humano e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2.

La SEQ ID NO. 3 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido) que comprende los nucleótidos que corresponden, en orden, a los nucleótidos 50 a 54 del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 de humano y los nucleótidos 1 a 21 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2 de humano, y SEQ ID NO. 10 se hibrida a secuencias de ácidos nucleicos (por ejemplo, la hebra de ADN en sentido) que comprende los nucleótidos que corresponden a los nucleótidos 7 a 36 del exón 8 de SMN1 y/o SMN2 de humano. La SEQ ID NO. 3 es útil como una sonda para detectar ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, descrito en la presente o descrito en la Publicación Internacional No. WO 2009/151546 o Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833 (cada uno de los cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad) y para detectar el ARNm que se transcribe a partir de SMN1 y/o SMN2 de humano e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. Además, SEQ ID NO. 10 es útil como una sonda para detectar ARNm que se transcribe a partir del minigen e incluye o no exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y para detectar el ARNm que se transcribe a partir de SMN1 y/o SMN2 de humano, descrito en la presente o como se describe en la Publicación Internacional No. WO 2009/151546 o Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uno de los cuales se incorpora

en la presente para referencia en su totalidad.

En una modalidad específica, un cebador y/o sonda descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 2, 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para determinar si un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir de un gen de SMN1 y/o SMN2.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra de paciente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En otra modalidad, un cebador y/o sonda descritos a continuación en los Ejemplos Biológicos (por ejemplo, cebadores de SMN tales como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13 y/o SEQ ID NO. 9 ó 12, y/o sondas de SMN tales como una SEQ ID NO. 3 ó 10) se utiliza en un ensayo, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR de punto final, PCR, qPCR, amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern (por ejemplo, un ensayo tal como se describe a continuación en los Ejemplos Biológicos), para monitorear una respuesta del paciente a un compuesto *(por ejemplo,* un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo). En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

Una muestra (por ejemplo, una muestra sanguínea, muestra de PBMC, o muestra de tejido, tal como una muestra de piel, músculo o tejido) a partir de un paciente

puede obtenerse utilizando técnicas conocidas por alguien con experiencia en la técnica y los cebadores y/o sondas descritos en los Ejemplos Biológicos a continuación pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo, PCR, RT-PCR, RT-qPCR, qPCR, RT-PCR de punto final, amplificación de círculo rodante, transferencia Northern y transferencia Southern) para determinar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y/o SMN2 (por ejemplo, la cantidad de ARNm que incluye el exón 7 de SMN2 se transcribe a partir del gen de SMN2). Una muestra derivada a partir de un paciente se refiere a una muestra que se procesa y/o manipula después de obtenerse a partir del paciente utilizando técnicas conocidas por alguien con experiencia en la técnica. Por ejemplo, una muestra a partir de un paciente pueden procesarse, por ejemplo, para extraer ARN, utilizando técnicas conocidas por alguien con experiencia en la técnica. Puede procesarse una muestra a partir de un paciente, por ejemplo, para extraer ARN y el ARN se transcribe inverso para producir ADNc. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente *(*por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables*,* por ejemplo*,* para una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y

SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables , por ejemplo, para una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

La cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano y no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 pueden diferenciarse uno del otro, por ejemplo, por tamaño del fragmento de ARN o ADN generado a partir del ARN de SMN1 y SMN2 que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y a partir del ARN de SMN1 y SMN2 que no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables , por ejemplo, para una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que

se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con una sonda de SMN descrita a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, de una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR), amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA**.**

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con una sonda de SMN descritos a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables , por ejemplo, para una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR), amplificación de círculo rodante y, cuando sea aplicable, transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2.

La cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano y no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 pueden diferenciarse entre sí, por ejemplo, por tamaño del fragmento de

ARN o ADN generado a partir del ARN de SMN1 y SMN2 que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y a partir del ARNm de SMN1 y SMN2 que no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con una sonda de SMN descritos a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR), amplificación de círculo rodante, o transferencia Northern o transferencia Southern; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables para *p*or ejemplo, un RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm

que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables para por ejemplo, una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, cuando sea aplicable; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

La cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de los genes de SMN1 y SMN2 de humano que no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 pueden diferenciarse entre sí, por ejemplo, por tamaño del fragmento de ARN o ADN generado a partir del ARN de SMN1 y SMN2 que incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2 y a partir del ARNm de SMN1 y SMN2 que no incluye el exón 7 de SMN1 y SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, que comprende: (a) poner en contacto una

muestra de paciente (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, una RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2. En ciertas modalidades, la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En una modalidad específica, el paciente es un paciente con SMA.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA *(*por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el

compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e

incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del

gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el

paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, a partir del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el

paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2

meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12

horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un

compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(*por ejemplo, el mismo tipo

de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la

cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR *(por ejemplo,* RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y

(b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(por ejemplo,* el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(por ejemplo,* del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(por ejemplo,* del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del

paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR) o PCR (por ejemplo, qPCR), en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del

paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para evaluar la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de

ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el SMN1 y/o paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se evalúa 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear a un paciente con SMA sensible a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o

muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR *(por ejemplo,* qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitoreó 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como la Fórmula (I) o una forma de la misma como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitoreo después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del

compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitoreo 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitoreo después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un

incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como la Fórmula (I) o una forma de la misma como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 15, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método

para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal

como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se

transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 1015, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el

exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exon 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(por ejemplo,* del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea por la administración continua de un compuesto durante un periodo de días, semanas, meses o años, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, *muestra sanguínea*

o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que

el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la sensibilidad de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el

exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 1015, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se

transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días,

7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra *(por ejemplo,* muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR *(por ejemplo,* RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR), o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no

incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se

describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA *(por ejemplo,* muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de

ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra

(por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un

cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de paciente con SMA (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) o una muestra derivada a partir de un paciente con SMA (por ejemplo, una muestra sanguínea o muestra de tejido que ha sido procesada para extraer ARN) con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante, en donde la muestra es de o se deriva a partir de un paciente con SMA al que se administra un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente); y (b) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del

gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga *(por ejemplo,* el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I)

o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un método para monitorear la respuesta de un paciente con SMA a un compuesto, que comprende: (a) administrar un compuesto a un paciente con SMA; (b) poner en contacto una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea o muestra de tejido) obtenida o derivada a partir del paciente con un cebador de SMN directo descrito a continuación (por ejemplo, SEQ ID NO. 11 ó 13) y/o cebador de SMN inverso descrito en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 9 ó 12) y/o una sonda de SMN (SEQ ID NO. 10) junto con componentes aplicables, por ejemplo, para RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante; y (c) detectar la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, en donde (1)(i) un incremento en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) una reducción en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a

partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, del mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente es sensible al compuesto y que el compuesto puede ser o es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente; y (2)(i) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, y (ii) sin cambio o sin cambio sustancial en la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en la muestra de paciente en relación con la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en una muestra análoga (por ejemplo, el mismo tipo de muestra de tejido) a partir del paciente antes de la administración del compuesto o un cierto número de dosis del compuesto, o una cierta fecha anterior, indica que el paciente no es sensible al compuesto y que el compuesto no es benéfico y/o de valor terapéutico para el paciente. En ciertas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días, 28 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más después de la administración de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después que el paciente ha recibido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea después de la administración de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, o 50-100 dosis de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente. En algunas modalidades, la respuesta del paciente se monitorea durante un período de días, semanas, meses o años durante o después de la

administración continua de un compuesto, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo como se describe en la presente.

En modalidades específicas, SMA en un paciente es provocada por una mutación o supresión de inactivación en el gen de SMN1 en ambos cromosomas, lo que resulta en una pérdida de la función del gen de SMN1.

KITS

En un aspecto, se proporcionan en la presente kits farmacéuticos o de ensayo que comprenden un cebador o sonda de SMN descrito en la presente, en uno o más recipientes, e instrucciones para su uso. En una modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende, en un recipiente, uno o más cebadores de SMN inversos (por ejemplo, SEQ ID NO. 2, 9 y/o 12) y/o uno o más cebadores de SMN directos (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 y/o 13)) e instrucciones para su uso. En otra modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende, en un recipiente, un cebador de SMN inverso (por ejemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ó 12), un cebador de SMN directo (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13)) e instrucciones para su uso.

En una modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende, en recipientes por separado, un cebador de SMN inverso (por ejemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ó 12) en un recipiente, otro cebador de SMN directo (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13)) en otro recipiente, e instrucciones para su uso.

En ciertas modalidades, los componentes aplicables necesarios para una PCR (por ejemplo, qPCR), RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR) o amplificación de círculo rodante, tal como polimerasa, desoxinucleósido trifosfatos, etc., se incluyen en tales kits. En algunas modalidades, componentes necesarios para la hibridación se incluyen en tales kits. Pude utilizarse un kit farmacéutico o de ensayo que contiene tales cebadores en PCR y RT-PCR, por ejemplo, para: (i) evaluar si un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2, (ii) monitorear la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de

SMN1 y/o SMN2, y/o (iii) monitorear la respuesta de un sujeto para un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo). En otras modalidades, el sujeto es un sujeto humano. En otras modalidades, el sujeto humano es un paciente humano. En otras ciertas modalidades, el paciente humano es un paciente humano con SMA.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo que comprende el cebador directo con la secuencia encontrada en SEQ ID NO. 1, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia encontrada en SEQ ID NO. 2, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por un minigen de SMN1 de humano o minigen de SMN2 de humano, tal como se describe por aquellos descritos en la presente o en la Publicación Internacional No. WO 2009/151546 o Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uno de los cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 7, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En otra modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 8, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o

amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por el gen SMN2 humano endógeno. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tal como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 7, en un recipiente, el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 8, en otro recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, Tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 11, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 12, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por los genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 11, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia

Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 13, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 12, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 13, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 1, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 9, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En una modalidad específica, un kit farmacéutico o de ensayo comprende el cebador directo con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID NO. 1, en un recipiente, y el cebador inverso con la secuencia de nucleótidos encontrada en SEQ ID

NO. 12, en otro recipiente. En ciertas modalidades, estos cebadores se utilizan en RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR), PCR (por ejemplo, qPCR) o amplificación de círculo rodante para amplificar secuencias de nucleótidos codificadas por genes de SMN1 y SMN2 humanos endógenos. En otras modalidades, estos cebadores se utilizan como sondas, por ejemplo, en ensayos de hibridación, tales como transferencia Southern o transferencia Northern.

En otra modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende una sonda de SMN descritos en la presente (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10), en un recipiente. En otras modalidades, la sonda se utiliza, por ejemplo, en un ensayo de hibridación, tal como una transferencia Southern o transferencia Northern. En una modalidad específica, la sonda se utiliza en RT-qPCR o qPCR. En ciertas modalidades, componentes necesarios para una PCR (por ejemplo, qPCR), RT-PCR (por ejemplo, RT-PCR de punto final y/o RT-qPCR) o amplificación de círculo rodante, tal como polimerasa, desoxinucleósido trifosfatos, cebadores, etc., se incluyen en tales kits. En algunas modalidades, los componentes necesarios para la hibridación se incluyen en tales kits.

En una modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende un cebador de SMN inverso (por ejemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ó 12) en un recipiente, un cebador de SMN directo (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ó 13) en otro recipiente, y una sonda de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 ó 10) en otro recipiente, e instrucciones para su uso. En otra modalidad, un kit farmacéutico o de ensayo comprende uno o más cebadores de SMN inversos (por ejemplo, SEQ ID NO. 2, 9 y/o 12) en un recipiente, uno o más cebadores de SMN directos (por ejemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 y/o 13) en otro recipiente, y una o más sondas de SMN (por ejemplo, SEQ ID NO. 3 y/o 10) en otro recipiente, e instrucciones para su uso.

En ciertas modalidades, componentes necesarios para correr una PCR, RT-PCR o amplificación de círculo rodante, tal como polimerasa, desoxinucleósido trifosfatos, etc., se incluyen en tales kits. Un kit farmacéutico o de ensayo que contiene tales sondas y/o cebadores pueden utilizarse en PCR y RT-PCR, por ejemplo, para*:* (i) evaluar si un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo) intensifica la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2, (ii) monitorear la cantidad de ARNm que

se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 e incluye el exón 7 y la cantidad de ARNm que se transcribe a partir del gen de SMN1 y/o SMN2 y no incluye el exón 7 de SMN1 y/o SMN2, y/o (iii) monitorear una respuesta del sujeto para un agente terapéutico (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo). En otras modalidades, el sujeto es un sujeto humano. En otras modalidades, el sujeto humano es un paciente humano. En otras ciertas modalidades, el paciente humano es un paciente humano con SMA.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un kit farmacéutico que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo, en un recipiente, e instrucciones para uso del compuesto o una forma del mismo. En una modalidad específica, se proporciona en la presente un kit farmacéutico que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo y un portado, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para su uso. En otra modalidad específica, se proporciona en la presente un kit farmacéutico que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo y un portado, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para su uso. En una modalidad, las instrucciones de uso explican uno, dos o más de los siguientes: la dosis, vía de administración, frecuencia de administración y efectos secundarios de la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo a un sujeto. En otras modalidades, el sujeto es un sujeto humano. En otras modalidades, el sujeto humano es un paciente humano. En otras ciertas modalidades, el paciente humano es un paciente humano con SMA.

Como se describe en la presente, los métodos generales para preparar los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en la presente se encuentran disponibles mediante la metodología sintética estándar bien conocida. Muchos de los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles o, cuando no están disponibles, pueden prepararse utilizando las vías descritas a continuación que utilizan técnicas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Los esquemas sintéticos que se proporcionan en la presente, comprenden etapas de reacción múltiple, cada una de las cuales pretenden valerse por sí mismas y pueden llevarse a cabo con o

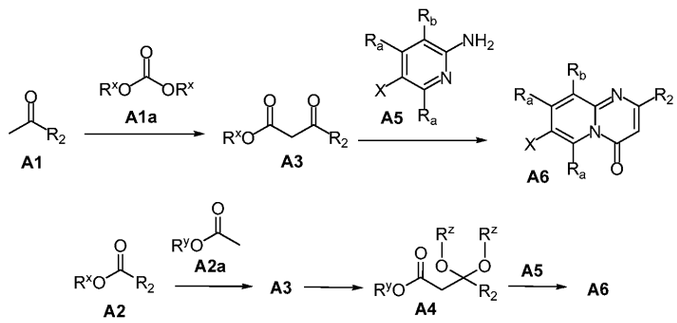
sin cualesquier etapas precedentes o posteriores. En otras palabras, se contempla cada una de las etapas de reacción individuales de los esquemas sintéticos proporcionados en la presente en forma aislada.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Esquema A

Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo de arilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en el **Esquema A** siguiente.

El Compuesto **Al** de metil cetona se hace reaccionar con el Compuesto

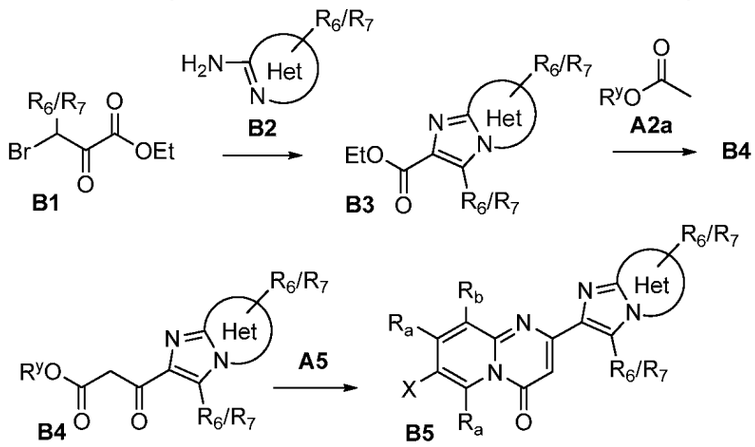


A1a de carbonato dialquilo (donde R^x es alquilo de C_{1-4} y similares) en presencia de una base (tal como NaH y similares) en un solvente adecuado (tal como THF y similares) para proporcionar el Compuesto **A3.** Alternativamente, el Compuesto **A2 de** éster se hace reaccionar con el Compuesto **A2a** de éster de ácido acético (donde R^y es alquilo de C_{1-4} y similar) en presencia de una base (tal como LDA y similares) en un solvente adecuado (tal como THF y similares) para proporcionar el Compuesto **A3.** El Compuesto **A3** además se hace reaccionar en presencia de un alcohol (tal como MeOH y similares) y un catalizador ácido (tal como p-TsOH y similares) para proporcionar el Compuesto A4 de acetal (donde R^z es alquilo de C_{1-4} y similares). Cualquiera del Compuesto **A3** o Compuesto **A4** se hace reaccionar con el Compuesto **A5** (donde X representa diversos grupos reactivos, los cuales pueden utilizarse para proporcionar una pluralidad de Sustituyentes del grupo funcional R_1 al hacer reaccionar materiales de partida adecuados con el Compuesto **A5** o el Compuesto **A6** utilizando técnicas conocidas por una persona con experiencia ordinaria en la técnica) en presencia de un ácido (tal como PPA, p-TsOH y similares) y un solvente

adecuado (tal como DMA y similares) para proporcionar el Compuesto **A6.**

Esquema B

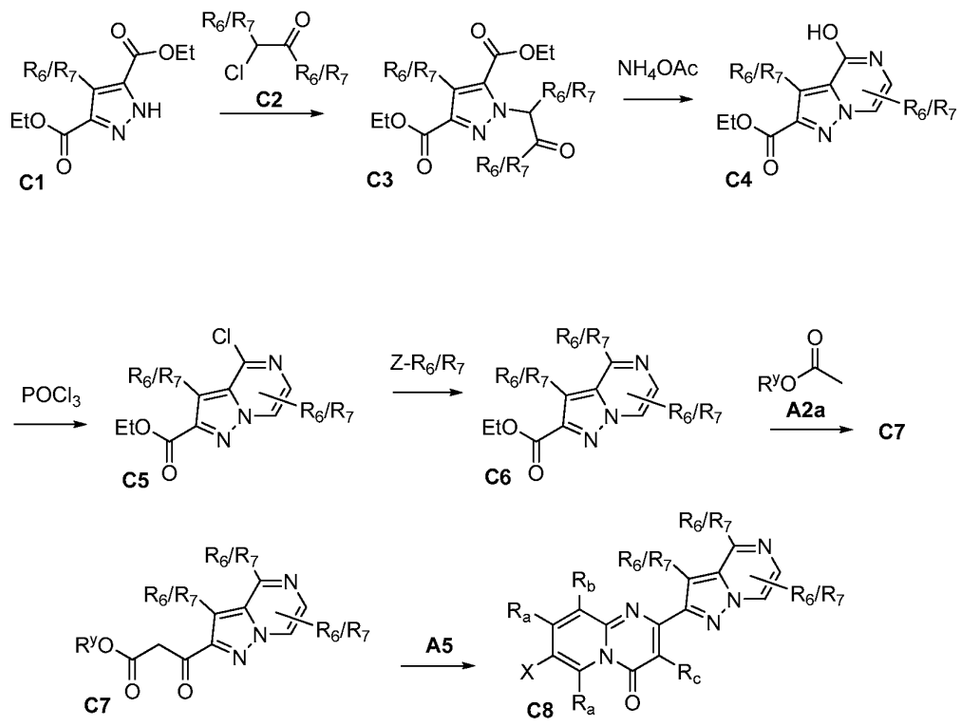
Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en el **Esquema B** siguiente.



El Compuesto **Bl** se hace reaccionar con el Compuesto **B2, un sistema de anillo** heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido (en donde el término “Het” se refiere a una porción similar a amidina tal como, pero no limitada a, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, 2-aminopirazina, 3-aminopiridazina, 2-aminotiazol, 4-aminotiazol, 4-aminopirimidina y similares), en un solvente adecuado (tal como MeOH y similares), para proporcionar el Compuesto **B3.** El Compuesto **B3** se hace reaccionar con el Compuesto **A2a** de éster de ácido acético (donde R^y es alquilo de C_{1-4} y similares) en presencia de una base (tal como LDA y similares) en un solvente adecuado (tal como THF y similares), para proporcionar el Compuesto **B4.** El Compuesto **B4** se hace reaccionar con el Compuesto **A5** en presencia de un ácido (tal como PPA, p-TsOH y similares) y un solvente adecuado (tal como DMA y similares), para proporcionar el Compuesto **B5.**

Esquema C

Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo heterociclilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en el **Esquema C** siguiente.

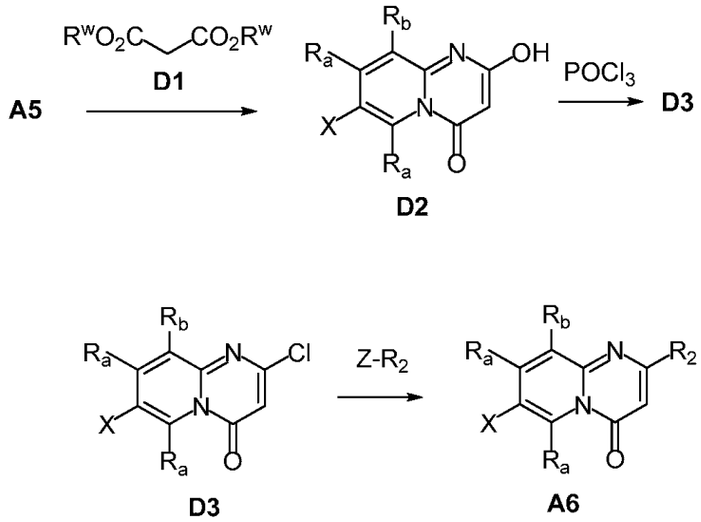


Un Compuesto **C1** de 2,4-diéster pirazol se hace reaccionar con un Compuesto **C2 de** α-cloro cetona en presencia de una base (tal como K_2CO_3 y similares) y un solvente adecuado (tal como acetona y similares), para proporcionar el Compuesto **C3.** El Compuesto **C3** se trata con acetato de amonio en un solvente adecuado (tal como AcOH y similares), para proporcionar el Compuesto **C4.** El Compuesto **C4** se trata con un reactive de cloración (tal como $POCl_3$ y similares), para proporcionar Compuesto **C5.** El Compuesto **C5** se hace reaccionar con un ácido alquilborónico (donde Z es $B(OH)_2$ y R^z es alquilo de C_{1-4} y similares) o un éster del ácido alquilborónico (donde Z es $B_2(pin)_2$ también denominado como bis(pinacolato)diboro y R^z es alquilo de C_{1-4} y similares) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para dar el Compuesto **C6.** El Compuesto **C6** se hace reaccionar con el Compuesto **A2a** de éster de ácido acético (donde R^y es alquilo de C_{1-4} y similares) en presencia de una base (tal como LDA y similares) en un solvente adecuado (tal como THF y similares), para proporcionar el Compuesto **C7.** El Compuesto **C7** se hace reaccionar con el Compuesto **A5** en presencia de un ácido (tal como p-TsOH, PPTs y similares) y un solvente adecuado para proporcionar el Compuesto **C8**.

<u>Esquema D</u>

Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo arilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en el **Esquema D** siguiente.

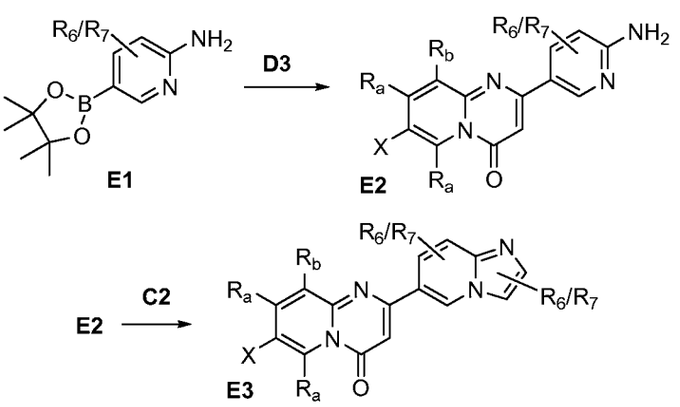
El Compuesto **A5** se hace reaccionar con Compuesto **D1** de éster malónico



(donde R^w es alquilo de C_{1-4}, 2,4,6-triclorofenilo y similares), para proporcionar el Compuesto **D2.** El Compuesto **D2** se trata con un reactive de cloración (tal como $POCl_3$ y similares), para proporcionar el Compuesto **D3.** El Compuesto **D3** se hace reaccionar con un R_2 sustituido por ácido alquilborónico (donde Z es $B(OH)_2$) o un éster del ácido alquilborónico (donde Z es $B_2(pin)_2$), en donde R_2 es arilo o heteroarilo, en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para dar el Compuesto **A6.**

Esquema E

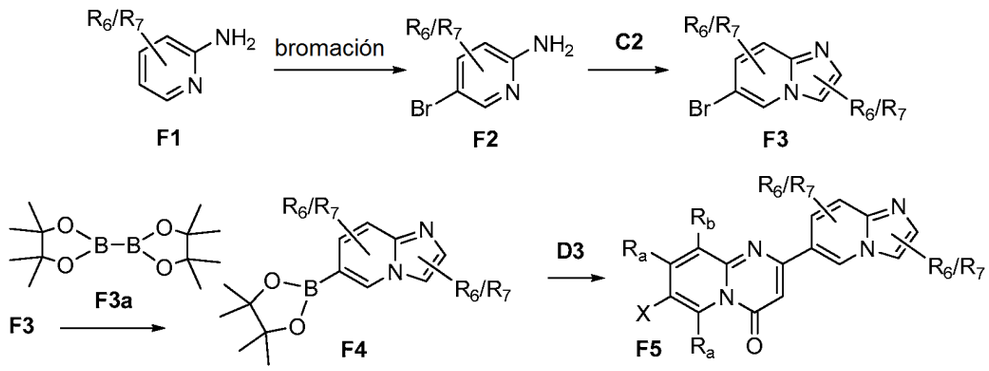
Los compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en el **Esquema E** siguiente.



El Compuesto **E1** se hace reaccionar con el Compuesto **D3** en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl_2 y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para dar el Compuesto **E2.** El Compuesto **E2** se hace reaccionar con el Compuesto **C2** en un solvente adecuado (tal como DMSO y similares), para proporcionar el Compuesto **E3.**

Esquema F

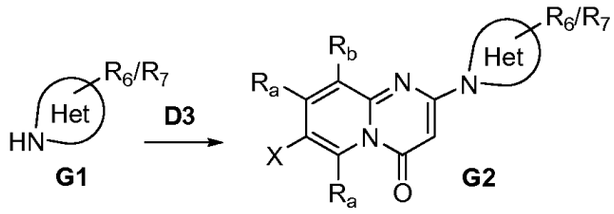
Los Compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico, puede prepararse como se describe en el **Esquema F** a continuación**.**



El Compuesto **F1** de una 2-aminopiridina opcionalmente sustituida se hace reaccionar con un reactive de bromación (tal como Br_2 y NBS y similares), para proporcionar el Compuesto **F2.** El Compuesto **F2** se hace reaccionar con el Compuesto **C2** en un solvente adecuado (tal como DMSO y similares), para proporcionar el Compuesto **F3.** El Compuesto **F3** se hace reaccionar con el Compuesto **F3a** en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl_2 y similares) y una base (tal como KOAc y similares) en un solvente adecuado (tal como acetonitrilo y similares), para proporcionar el Compuesto **F4.** El Compuesto **F4** se hace reaccionar con el Compuesto **D3** en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl_2 y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para dar el Compuesto **F5.**

Esquema G

Los Compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico, puede prepararse como se describe en el **Esquema G** a continuación**.**

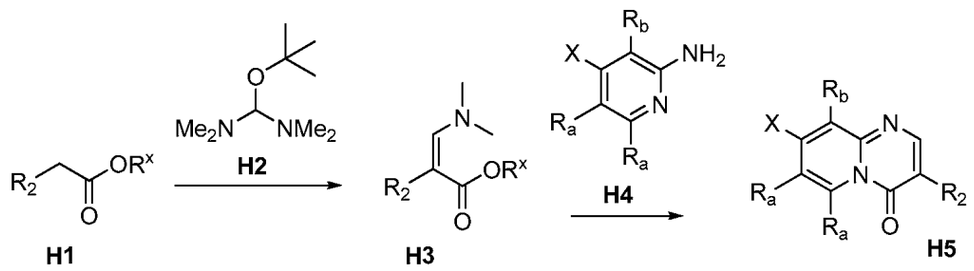


El Compuesto **G1** de un azol opcionalmente sustituido (en donde el término "Het" se refiere al sistema de anillo azol que además contiene opcionalmente uno, dos o miembros de nitrógeno adicionales en el anillo cuando se permita por las valencias disponibles) se hace reaccionar con el Compuesto **D3** en un solvente adecuado (tal como DMSO y similares), para proporcionar el Compuesto **G2**.

Esquema H

Los Compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo arilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, puede prepararse como se describe en el **Esquema H** a continuación**.**

El Compuesto **H1** (donde R_2 es un sistema de anillo arilo, heterociclilo o

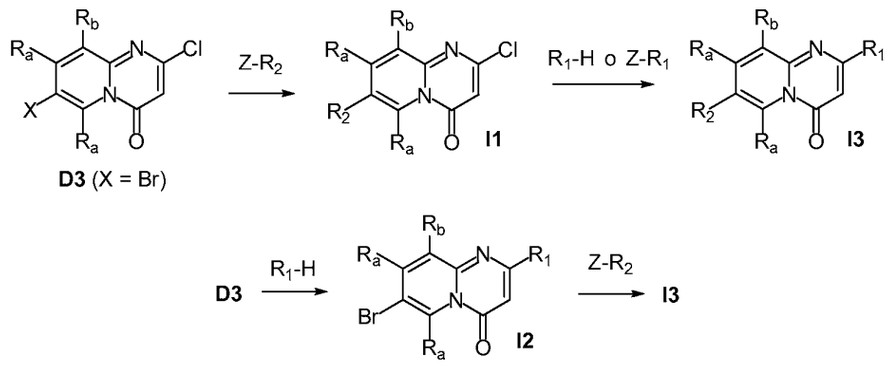


heteroarilo monocíclico o bicíclico) se hace reaccionar con el Compuesto **H2** de reactivo de Bredereck (o DMF-DMA y similares) para formar el Compuesto **H3.** El Compuesto **H3** se hace reaccionar con el Compuesto **H4** (donde X representa diversos grupos reactivos, que pueden utilizarse para proporcionar una pluralidad de sustituyentes del grupo funcional R_1 al hacer reaccionar materiales de partida adecuados con el Compuesto **H4** o Compuesto **H5** utilizando técnicas conocidas por una persona con experiencia ordinaria

en la técnica), para proporcionar el Compuesto **H5.**

Esquema I

Los Compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, puede prepararse como se describe en el **Esquema I** a continuación**.**



El Compuesto **D3** (donde X es bromo y similares) se hace reaccionar con un R_2 sustituido por ácido alquilborónico (donde Z es $B(OH)_2$) o un éster del ácido alquilborónico (donde Z es $B_2(pin)_2$), en donde R_2 es un sistema de anillo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico y similar, en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el Compuesto **I1.**

El Compuesto **I1** se hace reaccionar con R_1-H (en donde R_1 contiene un grupo amino o hidroxilo nucleofílico y similares) en un solvente adecuado (tal como DMSO y similares), para proporcionar el Compuesto 13.

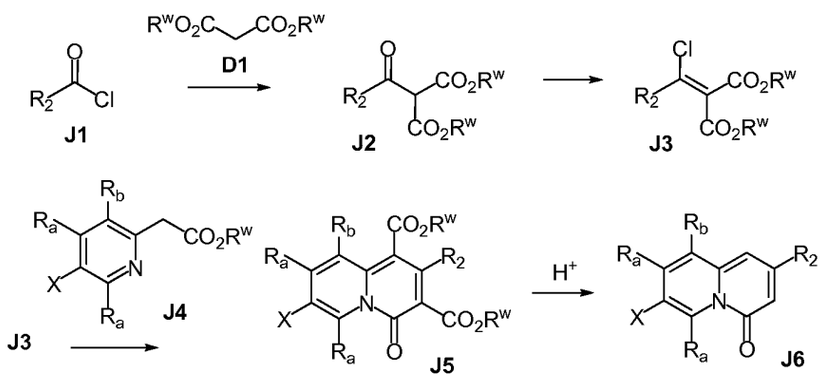
El Compuesto **I1** también puede hacerse reaccionar con un R_1 sustituido con ácido alquilborónico (donde Z es $B(OH)_2$) o un éster del ácido alquilborónico (donde Z es $B_2(pin)_2$) en presencia de un catalizador de paladio (tal como Pd(dppf)Cl2 y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares) sufriendo el acoplamiento de Suzuki para proporcionar el Compuesto 13.

Alternativamente, el Compuesto **D3** (donde X es bromo y similares) puede hacerse reaccionar con R_i-H (en donde R_1 contiene un grupo amino o hidroxilo nucleofílica y similares) en un solvente adecuado (tal como DMSO y similares), para proporcionar el Compuesto **I2**. El Compuesto **I2** se hace reaccionar con un R_2 sustituido por ácido

alquilborónico (donde Z es $B(OH)_2$) o un éster del ácido alquilborónico (donde Z es $B_2(pin)_2$) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 y similares) en un solvente adecuado (tal como DMF y similares), sufriendo el acoplamiento cruzado de Suzuki para dar el Compuesto **I3**.

Esquema J

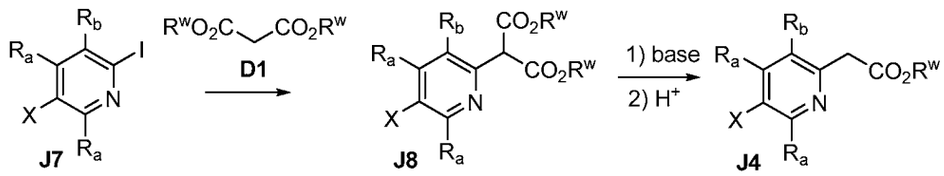
Los Compuestos de la Fórmula (I), en donde R_2 es un sistema de anillo arilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, puede prepararse como se describe en el **Esquema J** a continuación**.**



El Compuesto **JI** (donde R2 es un sistema de anillo de arilo, heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico) se hace reaccionar con el Compuesto **D1** de éster malónico en presencia de una base (tal como TEA o DIEA y similares), un ácido de Lewis (tal como $MgCl_2$ y similares) y un solvente adecuado (tal como ACN y similares), para proporcionar el Compuesto **J2.** El Compuesto **J2** se trata con un reactivo de cloración (tal como $POCl_3$ y similares) en presencia de una base (tal como una base de Hunig y similares), para proporcionar el Compuesto **J3.**

El Compuesto **J3** se hace reaccionar con el Compuesto **J4** (donde X representa diversos grupos reactivos, que pueden utilizarse para proporcionar una pluralidad de sustituyentes del grupo funcional R_1 al hacer reaccionar materiales de partida adecuados con el Compuesto **J4,** el Compuesto **J5** o el Compuesto **J6** utilizando

técnicas conocidas para una persona con experiencia ordinaria en la técnica) en presencia de una base (tal como NaH y similares) y un solvente adecuado (tal como DMF y similares), para proporcionar el Compuesto **J5.** Los grupos éster carboxílicos del Compuesto **J5** pueden hidrolizarse y descarboxilarse bajo condiciones ácidas (tal como TFA y similares) en un solvente adecuado (tal como agua y similares) para dar el Compuesto **J6.**



El Compuesto **J7** (donde X representa diversos grupos reactivos, que pueden utilizarse para proporcionar una pluralidad de sustituyentes del grupo funcional R_1 al hacer reaccionar materiales de partida adecuados con el Compuesto **J7**, el Compuesto **J8** o el Compuesto **J4** utilizando técnicas conocidas para una persona con experiencia ordinaria en la técnica) se hace reaccionar con el Compuesto **D1** de diéster malónico en presencia de una base (tal como CS_2CO_3 y similares), un catalizador metálico (tal como CuI y similares) y un ligando (tal como ácido 2-nicotínico y similares) en presencia de un solvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares), para proporcionar el Compuesto **J8** de diéster**.** Los grupos éster carboxílico del Compuesto **J8** pueden hidrolizarse utilizando una base (tal como NaOH y similares) en un sistema de solvente adecuado (tal como MeOH y agua y similares), después se descarboxila y acidifica utilizando un ácido (tal como HCl y similares) en un solvente adecuado (tal como agua y similares) para dar el Compuesto **J4**.

EJEMPLOS SINTÉTICOS ESPECÍFICOS

Para describir con más detalle y ayudar al entendimiento, los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen para ilustrar más completamente el alcance de los compuestos descritos en la presente y no se interpretarán para limitar específicamente el alcance de los mismos. Tales variaciones de los compuestos descritos en la presente que pueden conocerse ahora o desarrollarse después, los cuales pueden encontrarse dentro de la competencia para comprobarse por alguien con experiencia en la técnica, se

considera que caen dentro del alcance de los compuestos como se describe en la presente y se reclaman en lo sucesivo. Estos ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos. Aquellos con experiencia en el arte entenderán que las técnicas descritas en estos ejemplos representan técnicas, como se describe por aquellos con experiencia ordinaria en el arte, que funcionan bien en la práctica sintética, y como tales constituyen modos preferidos para la práctica de los mismos. Sin embargo, deberá apreciarse que aquellos con experiencia en el arte podrían en vista de la presente descripción, apreciar que muchos cambios pueden hacerse en los métodos específicos que se describen y todavía se obtiene un resultado probable o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción.

A diferencia de los siguientes ejemplos de los compuestos incorporados, a menos que se indique lo contrario, todos los números expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales, etcétera, utilizados en la especificación y reivindicaciones deberán entenderse como que pueden modificarse por el término “alrededor”. En consecuencia, todos los números representan aproximaciones que varían dependiendo de las propiedades deseadas que buscan de obtenerse por una reacción o como un resultado de las condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un margen esperado de reproducibilidad experimental, el término “alrededor” en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un margen de datos siempre que pueda variar de acuerdo con una desviación estándar de la media. También, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden redondearse hacia arriba o hacia abajo para presentar datos de modo consistente, sin pérdida de las cifras significativas. Por lo menos, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse en vista del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo utilizadas por alguien con experiencia en el arte.

Aunque los márgenes y parámetros numéricos que establecen el amplio alcance de la presente descripción son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos establecidos a continuación, se reportan tan precisamente como sea posible. Sin embargo, cualquier valor numérico, contiene intrínsecamente ciertos errores que de modo necesario resultan de la desviación estándar encontradas en

sus mediciones de prueba respectivos.

EJEMPLOS DEL COMPUESTO

Como se utiliza en lo anterior, y a través de toda la presente descripción, deberá entenderse que las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

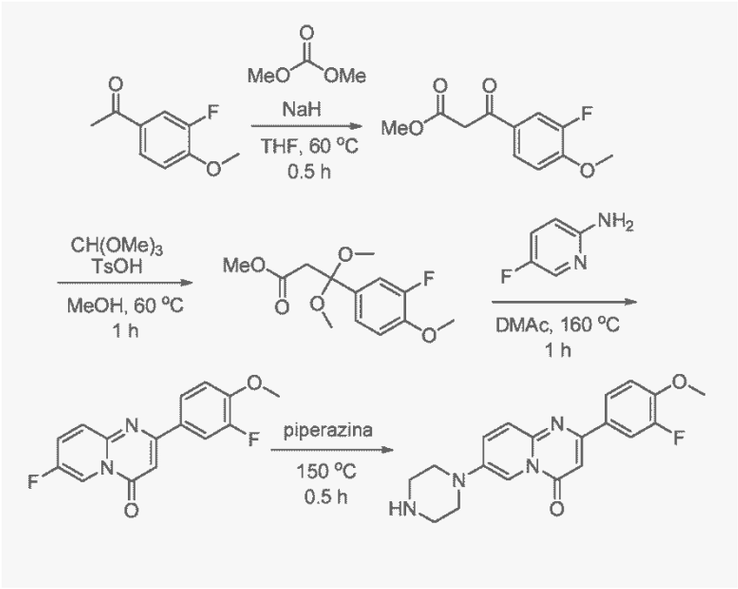
Abreviatura	Significado
Δ	calentamiento (química o supresión (biología)
AcOH u HOAc	ácido acético
Ac_2O	anhídrido acético
Ar	argón
ACN	acetonitrilo
BINAP	2,2’-bis(difenilfosfin)-1,1’-binaftaleno
$B(OiPr)_3$	borato de triisopropilo
Boc	ter-butoxi-carbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-ter-butilo
BuOH	*n*-butanol
°C	grados Centígrados
CDI	1,1-carbonildiimidazol o N,N’-carbonildiimidazol
$(CHO)_n$ o $(HCHO)_n$	paraformaldehído
d/h/hr/hrs/min/s	día (d)/hora (h, hr o hrs)/minuto (min)/segundo (s)
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2’-(N,N-dimetilamino)bifenilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano (CH_2Cl_2)
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dietilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC o EDCI	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*’-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et_2O	dietiléter
HCOH	formaldehido
iPrI	yodopropano
JohnPhos	(2-bifenil)-di-t-butilfosfina
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC/MS, LCMS o LC-MS	espectroscopia de masa por cromatografía líquida
LDA	diisopropilamina de litio
LiHMDS o LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio

Abreviatura	Significado
MeOH	metanol
MeI	yodometano
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
Me_2Zn	dimetilzinc
MnO_2	dióxido de manganeso
MS	espectroscopía de masa
NaH	hidruro de sodio
NaHS	hidrosulfuro de sodio
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio o hexametildisilazida de sodio
NaI	yoduro de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
o/n	durante la noche
Pd	paladio
Pd/C	paladio en carbono
$Pd(dba)_2$	bis(dibencilidenacetona)paladio
$Pd(dba)_3$ o $Pddba_3$	tris(dibencilidenacetona(dipaladio(0)
$PdCl_2(PhCN)_2$	trans-bis(benzonitrilo)dicloropaladio(II)
$PdCl_2$(dppf), $PdCl_2$dppf o Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
$Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(Ph_3P)_4$	tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(Ph_3P)_2$	dicloruro de bis(trifenilfosin)paladio(II)
$PHBu_3BF_4$ o tBu_3PHBF_4	tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio
PhI	yodobenceno
$PhI(OTFA)_2$	[bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno
PhMe	tolueno
Ph-NTf2 o $PhNTf_2$	N-feniltriflimida, también denominada como N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida)
$PoCl_3$	cloruro de fosforilo
PPh_3	trifenilfosfina
PPA	ácido fosfórico
PPTs	*p*-toluensulfonato de piridinio
Psi	libras por pulgada cuadrada de presión
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio
rt	temperatura ambiente
S-Phis, SPhos o Sphos	2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxidifenilo
T_3P	anhídrido propilfosfónico
TEA, Et_3N o Net_3	trietilamina
Tf_2O	anhídrido tríflico
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsilano

Abreviatura	Significado
TMSCl	trimetilclorosilano o cloruro de trimetilsililo
TMSOK	trimetilsilanolato de potasio
t-Bu	ter-butilo
Ts-OH, p-TsOH o *p*TSA	ácido tosílico o ácido *p*-toluensulfónico
xantphos	4,5-bis(difenilfosin)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 72



Etapa A: Se disolvió 3'-Fluoro-4'-metoxiacetofenona (336 mg, 2 mmoles) en THF (4 mL). A la solución se agregó carbonato de dimetilo (0.42 mL, 5 mmoles) e hidruro de sodio (200 mg, 5 mmoles, 60% de dispersión en aceite mineral) secuencialmente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, el hidruro de sodio restante se enfrío bruscamente con HCl acuoso 1N (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc (25%) en hexanos, proporcionando 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo como un aceite amarillo pálido (405 mg, 89%). MS *m/z* 227.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.76 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 2.2 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.97 (2H, s), 3.78 (3H, s).

Etapa B: Se disolvió 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (405 mg, 1.8 mmoles) en metanol (1 mL). Se agregó monohidrato de ácido p-toluensulfónico (17 mg, 0.09 mmoles) a la solución, seguido por trimetilortoformiato (0.30 mL, 2.7 mmoles). La solución se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se removieron los elementos volátiles con una corriente de nitrógeno que proporciona 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3-dimetoxipropanoato de metilo sin purificar. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.18-7.15 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (6H, s), 2.98 (2H, s).

Etapa C: Se agregó al material sin purificar

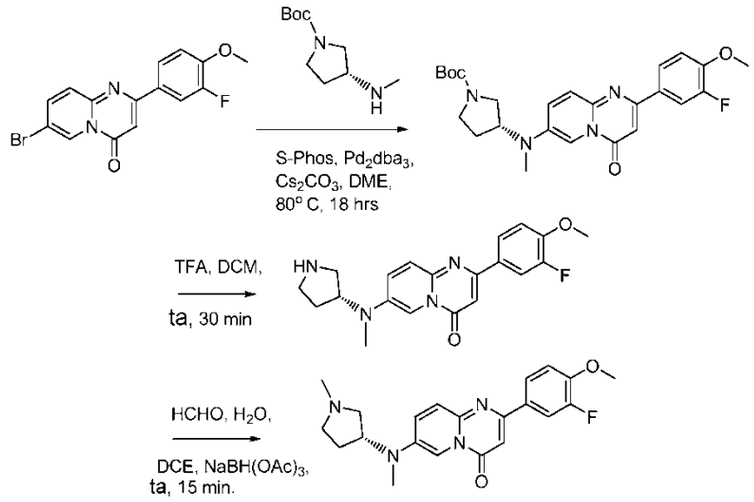
(1.8 mmoles) de la Etapa B 5-fluoropiridin-2-amina (213 mg, 1.9 mmoles). La mezcla se calentó pura a 160 °C durante 1 hora para proporcionar 7-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (475 mg, 92%). MS *m/z* 289.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.99 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.2 Hz), 7.90 (1H, d, 8.5 Hz), 7.88 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 3.99 (3H, s).

Etapa D: Se combinó 7-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (200 mg, 0.7 mmoles) con piperazina (430 mg, 3.5 mmoles) en dimetilacetamida (0.5 mL). La mezcla se agitó a 150 °C durante 0.5 horas, se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH de 0% a 8% (NH_3 al 3%) en CH_2Cl_2. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo (175 mg, 71%). M.P. 191-195 °C; MS *m/z* 355.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07-8.02 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 3.13 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.88 (4H, m), 2.34 (1H, br s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 1 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto 239



Etapa A: Se agitó bajo una atmósfera de argón a 80° durante 18 horas, una mezcla de 7-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (250 mg, 0.72 mmoles), 3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (180 mg, 0.90 mmoles), Pd_2dba_3 (61 mg, 0.065 mmoles), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (SPhos, 78 mg, 0.19 mmoles), Cs_2CO_3 (500 mg, 1.53 mmoles), y 1,2-dimetoxietano (DME, 2.0 mL). La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y se filtró para remover los sólidos. El filtrado se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10% a 20%> acetona en CH_2Cl_2), seguido por un lavado con éter, se produjo 3-((2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (132 mg, 39%) como un sólido marrón claro. MS *m/z* 469.0 $[M+H]^+$.

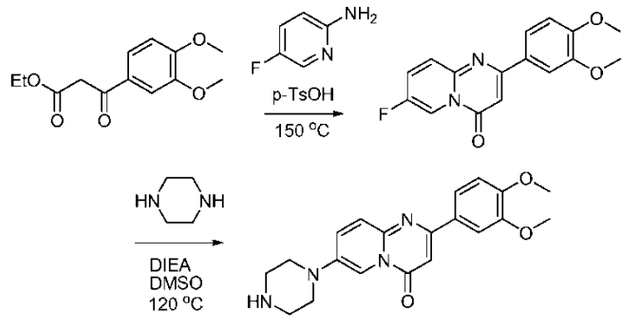
Etapa B: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, una solución de 3-((2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (130 mg, 0.28 mmoles) en CH_2Cl_2 (2.0 mL) y TFA (500 (µL). La mezcla se vertió en una solución de NaOH 1N (50 mL). El producto se extrajo en CH_2Cl_2/EtOH (9:1). La capa orgánica se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH = 9/1/0.1) produjo (R)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (82 mg, 79%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 369.1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, una mezcla de (R)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg, 0.12 mmoles), DCE (500 (μL), formaldehido (37% p/p en H_2O, 200 (μL), y $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0.40 mmoles). La mezcla de reacción se agregó a una solución de K_2CO_3 acuosa, y el producto del título se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10% en CH_2Cl_2) produjo el compuesto del título (39 mg, 85%) como un sólido blanquecino. M.P. 143-149 °C; MS *m/z* 383.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 6.90 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (3H, s), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 1H, oscurecido por DMSO-d_6), 2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (m, 1H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 2 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 6



Etapa A: Se calentó a 150 °C una mezcla de 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (2.02 g, 8.0 mmoles), 2-amino-5-fluoropiridina (0.897 g, 8.0 mmoles) y *p*-TsOH (152 mg, 0.8 mmoles). La mezcla se fundió y se solidificó. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con MeCN para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (1.356 g, 56%). MS *m/z* 367.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (1H, dd, *J* = 2.9 Hz, 4.8 Hz), 8.11-8.07 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m),7.77 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.09 (1H, d,

J = 8.6 Hz), 7.06 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s).

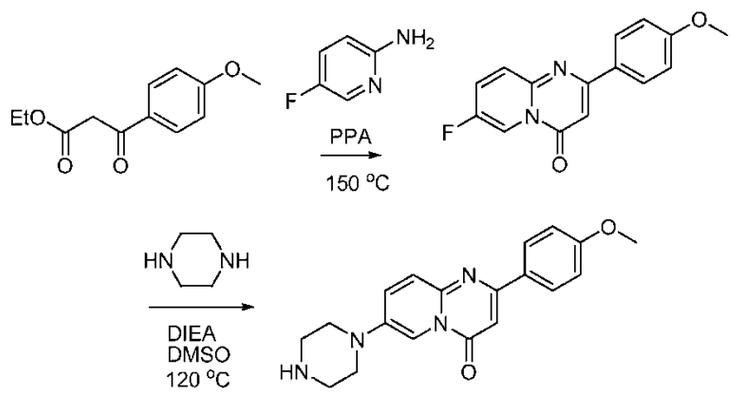
Etapa B: Se calentó a 120 °C una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(1.50 g, 5.0 mmoles), piperazina (1.29 g, 15 mmoles) y DIEA (1.3 mL, 7.5 mmoles) en DMSO (10 mL). Después de 15 horas, se removieron los elementos volátiles y el residuo se lavó con MeCN para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.674 g, 91%>). M.P. 182-184 °C; MS *m/z* 367.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.8 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 2.1 Hz, 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.93 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (4H,m), 2.88 (4H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 3 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 1

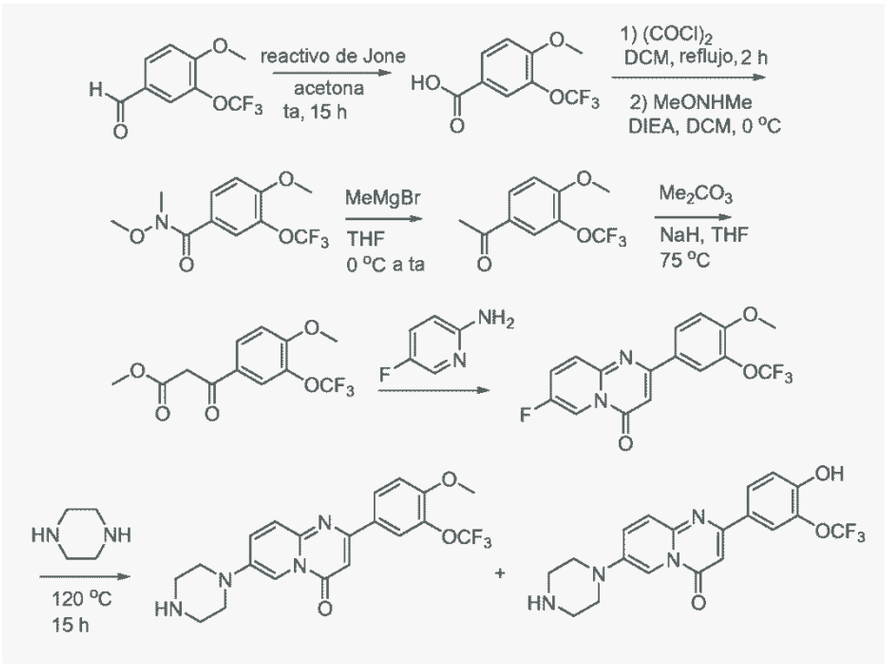


Etapa A: Se calentó a 120 °C una mezcla de 3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (2.68 mL, 14.0 mmoles) y 2-amino-5-fluoropiridina (1.12 g, 10.0 mmoles) en PPA

(~5 g). Después de 0.5 horas, la mezcla de color púrpura oscuro se enfrío a temperatura ambiente y se trató con agua con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y MeCN para dar 2-(4-metoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido

ligeramente amarillo (1.758 g, 65%). MS *m/z* 271.2 $[M+H]^+$.

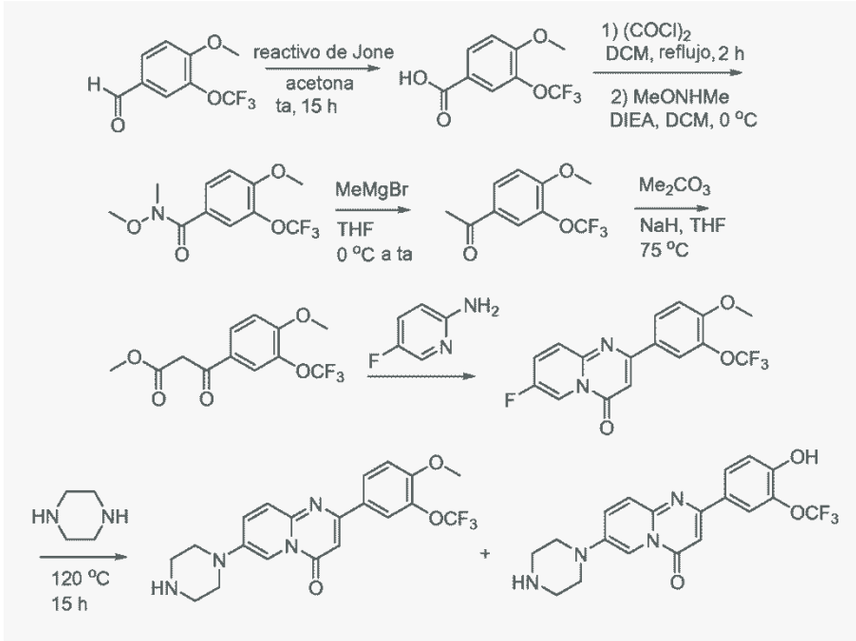
Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (81 mg, 0.3 mmoles) y piperazina (129 mg, 1.5 mmoles) en DMSO (1 mL) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (66 mg, 66%). M.P. 182-184 °C; MS *m/z* 337.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.16 (2H, dd, *J* = 2.0 Hz, 7.0 Hz), 8.05 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.05 (2H, d, *J* = 1.9 Hz, 7.0 Hz), 6.86 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (4H, m), 2.87 (4H, m).



Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 4 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto 81 y Compuesto 82



Etapa A: Se agregó reactivo de Jone (5 mL) a una solución de 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)benzaldehído (1.0 g, 4.5 mmoles) en acetona (30 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, se agregó metanol (2 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. Los elementos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un ácido 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)-benzoico como un sólido blanco (1.02 g, 96%), MS *m/z* 235.2 $[M-H]^-$.

Etapa B: Se agregó cloruro de oxalilo (5 mL) a una solución de ácido 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)benzoico

(1.02 g, 4.32 mmoles) en DCM (10 mL). Después de someter a reflujo durante 6 horas, la solución se concentró para dar cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)-benzoilo. El cloruro ácido sin purificar se disolvió en DCM (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron diisopropiletilamina (1.56 mL, 9.0 mmoles) y N,O-dimetilhidroxilamina (0.658 g, 6.7 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó con agua. Los elementos orgánicos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc al 5% en CH_2Cl_2) para dar 4-dimetoxi-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida como un aceite ámbar (0.58 g, 48%).

Etapa C: Se agregó MeMgBr (3.0 M, 0.83 mL,

2.5 mmoles) a una solución de 4-dimetoxi-N-metil-3-(trifluorometoxi)-benzamida (0.58 g, 2.08 mmoles) en THF (8 mL) at 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la solución se lavó con agua. Los elementos orgánicos se secaron y se concentraron para dar 11-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)etanona como un sólido blanco (0.45 g, 96%).

Etapa D: Se agregó NaH (60%, 0.44 g, 10.9 mmoles) a una solución de 1-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-etanona sin purificar (0.45 g, 2.0 mmoles) y carbonato de dimetilo (1.5 mL, 18.2 mmoles) en THF (8 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 75 °C durante 20 minutos, la mezcla se enfrío bruscamente con NH_4Cl (saturado). El pH de la mezcla se ajustó a neutro con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos se secaron y se concentraron para dar 3-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo. MS *m/z* 299.1 $[M+H]^+$. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: Se calentó a 60 °C una solución de 3-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-oxopropanoato de metilo sin purificar (2 mmoles) de la Etapa D, *p*-TsOH (38 mg, 0.2 mmoles) y trimetoximetano en MeOH (4 mL). Después de 1 hora, los elementos volátiles se removieron y se agregó 2-amino-5-fluoropiridina (0.224 g, 2.0 mmoles). La mezcla se calentó a 150 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con MeCN para dar 7-fluoro-2-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (146 mg, 21%). MS *m/z* 355.1 $[M+H]^+$.

Etapa F: Se calentó a 120 °C una mezcla de 7-fluoro-2-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (71 mg, 0.2 mmoles), piperazina (38 mg, 0.4 mmoles) y diisopropiletilamina (69 μL, 0.4 mmoles) en DMSO (0.5 mL). Después de 15 horas, los elementos volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía (20% de MeOH en DCM) para dar dos productos:

Se obtuvo el Compuesto 81 (8 mg, 9%) como un sólido amarillo. M.P. 158-

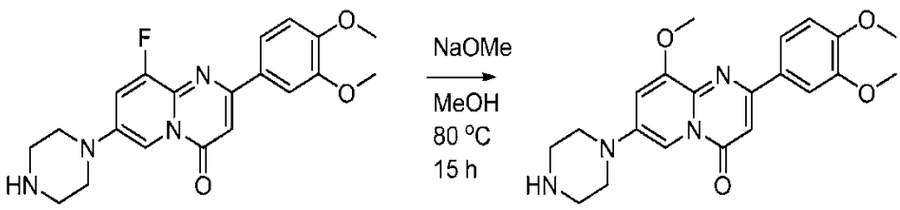
162 °C; MS *m/z* 421.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.24 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.8 Hz), 8.19 (1H, m), 8.08 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.07 (4H, m), 2.50 (4H, m, oscurecido por DMSO-d_6; y,

Se obtuvo el Compuesto 82 (9 mg, 11%) como un sólido amarillo. M.P. 245-248 °C; MS *m/z* 407.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.11 (1H, m), 8.07-8.03 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.87 (1H, s), 3.14 (4H, m) 2.88 (4H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 5 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 6

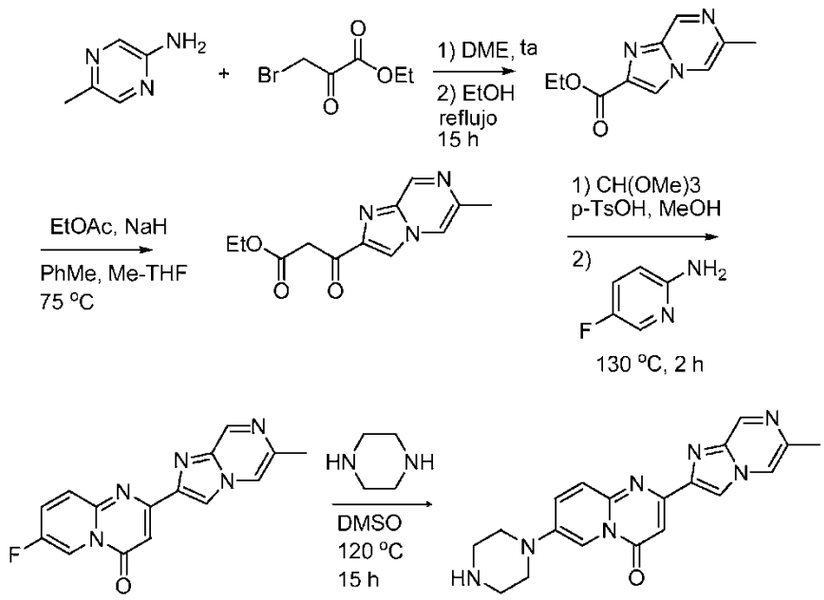
Preparación del Compuesto 70



Se agregó NaOMe (0.5 M en MeOH, 1 mL, 0.5 mmoles) a una suspensión de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (38 mg, 0.1 mmoles, preparada al seguir los procedimientos en el Ejemplo 3, Etapas A y B en MeOH (0.5 mL). Después de calentar a 80 °C durante 15 horas, los elementos volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía (MeOH/CH_2Cl_2 al 10-15%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (18 mg, 45%). M.P. 185-187 °C; MS *m/z* 397.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 3.89 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.30 (4H, m), 2.98 (4H, m).

Ejemplo 7

Preparación del Compuesto 74



Etapa A: Se agregó 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (1.57 mL, 12.5 mmoles) a una solución de 2-amino-5-metilpirazina (1.09 g, 10 mmoles) en DME (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para dar un sólido amarillo. El sólido se suspendió en EtOH (20 mL) y se calentó a 90 °C. Después de 1.5 horas, la solución café resultante se concentró y ajustó a un pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos se concentraron y el residuo se trituró y se lavó con MeCN para dar 6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo como un sólido café (0.993 g, 48%). MS *m/z* 206.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se agregó NaH (60%>, 0.503 mg, 12.6 mmoles) a una solución de 6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (0.971 g, 4.73 mmoles) y EtOAc (0.98 mL, 10 mmoles) en tolueno (2 mL) y Me-THF (8 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 70 °C durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con hielo, se ajustó a un pH 7 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos se combinaron, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía para dar 3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo como un aceite parduzco (0.93 g, 78%).

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1 Etapa B, 3-(6-

metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0.913 g, 3.7 mmoles), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (70 mg, 0.37 mmoles) y trimetilortoformiato (0.81 mL, 7.4 mmoles) en MeOH (10 mL) proporcionaron el cetal el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa.

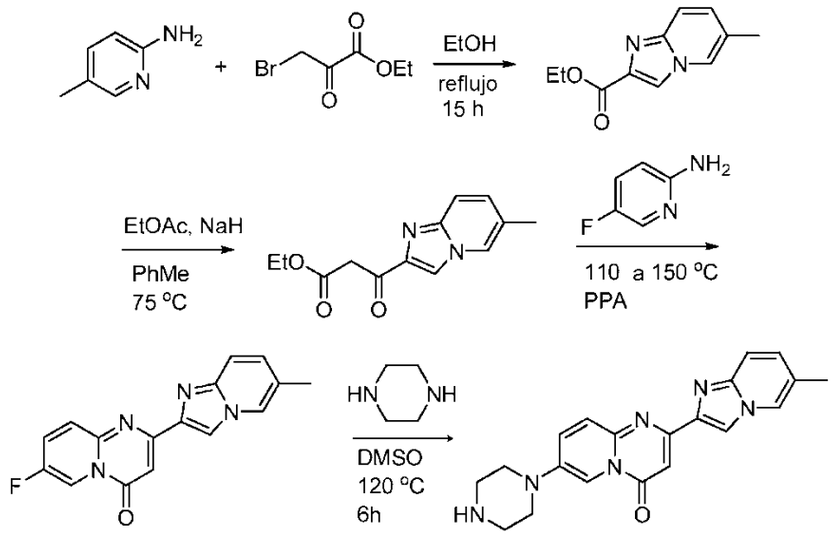
Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1 Etapa C, el dimetoxipropanoato sin purificar (de la Etapa C y 2-amino-5-fluoro-piridina (0.422 g, 3.7 mmoles) dieron 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido parduzco (0.344 g, 31%). MS *m/z* 295.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (1H, s), 8.97-8.96 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.08 (1H, s), 2.42 (3H, S).

Etapa E: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (59 mg, 0.2 mmoles) y piperazina (52 mg, 0.6 mmoles) en DMSO (0.5 mL) dieron el compuesto del título como un sólido amarillo (28 mg, 39%). M.P. 221-225 °C; MS *m/z* 362.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.00 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.44 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 7 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 8

Preparación del Compuesto 29



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 7, Etapa A, 2-amino-5-metilpiridina (5.41 g, 50 mmoles) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (7.0 mL, 50 mmoles) en MeOH (50 mL) dieron 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillento (9.50 g, 93%), MS *m/z* 205.1 $[M+H]^+$.

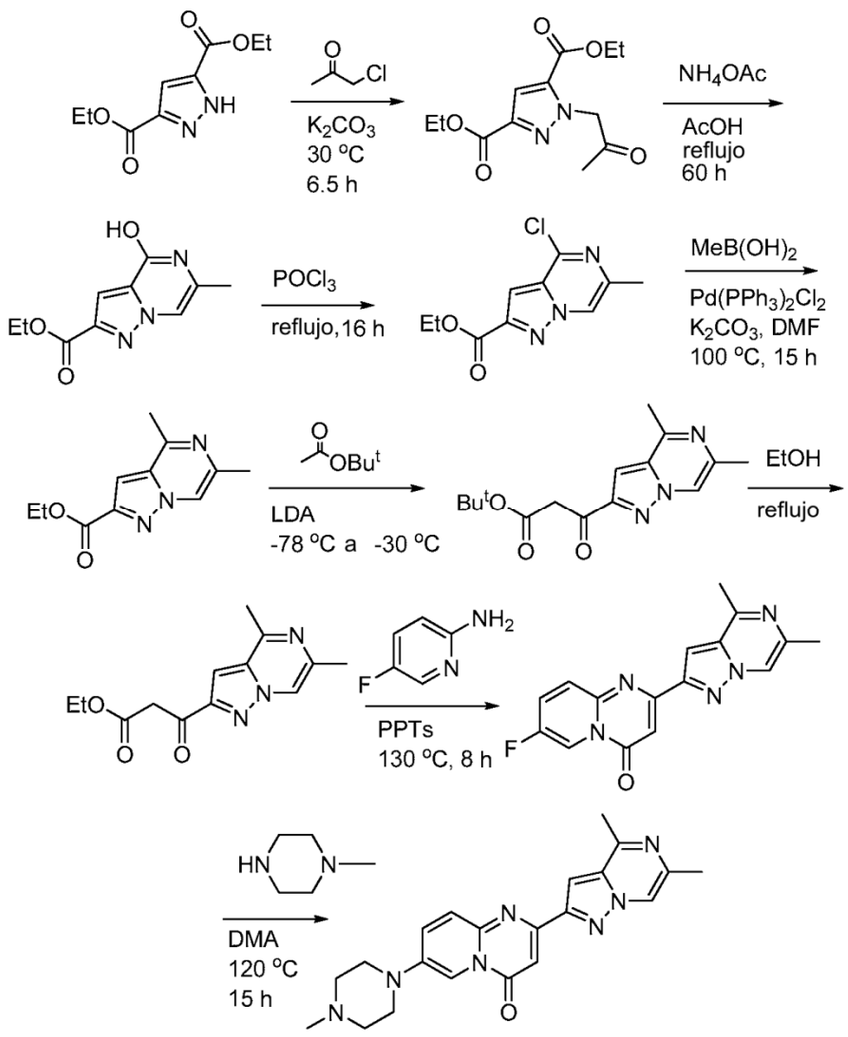
Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 7, Etapa B, 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0.55 g, 2.5 mmoles), EtOAc (0.29 mL, 5.0 mmoles) y NaH (60%, 0.20 g, 5 mmoles) en tolueno (5 mL) dieron 3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo como un sólido amarillo (0.62 g, 100%), MS *m/z* 243.1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 4, Etapa A, 3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (246 mg, 1.0 mmoles) y 2-amino-5-fluoropiridina (334 mg, 1.2 mmoles) en PPA (~5 g) dieron 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (17 mg, 6%>), MS *m/z* 295.2 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (17 mg, 0.06 mmoles) y piperazina (30 mg, 0.3 mmoles) en DMSO (10 mL) dieron el compuesto del título como un sólido café claro (19 mg, 83%). M.P. 193-198 °C; MS *m/z* 361.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.55 (1H, d, 9.3 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.96 (1H, s), 3.23 (4H, m), 3.01 (4H, m), 2.29 (3H, s).

Ejemplo 9

Preparación del Compuesto 170



Etapa A: Se agregó carbonato de potasio (7.2 g, 52 mmoles) a una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (10.0 g, 47 mmoles) y cloroacetona (3.76 mL, 47 mmoles) en acetona (200 mL). Después de calentar a 30 °C durante 6 horas, la mezcla se concentró para remover los elementos volátiles. El residuo se recuperó en EtOAc y se lavó con agua. Los elementos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo como un sólido café claro, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa, MS *m/z* 269.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se agregó acetato de amonio (72 g, 940 mmoles) a una solución de 1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (~47 mmoles) en ácido acético (300 mL). Después de someter a reflujo durante 48 horas, la mezcla se concentró al volumen mínimo y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y MeCN

para dar 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo como un sólido marrón (6.7 g, 64%), MS *m/z* 222.1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se sometió a reflujo durante 15 horas una mezcla de 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (7.18 g, 32.5 mmoles) en $POCl_3$ (80 mL). La mezcla oscura se concentró y se lavó con MeCN para dar 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (5.197 g) como un sólido blanquecino. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía para dar un producto de 1.42 g adicional (6.617 g, 85%) MS *m/z* 240.1 $[M+H]^+$, 242.1 $[M+2+H]^+$.

Etapa D: Se gasificó y se calentó bajo N_2 durante 15 horas una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (5.197 g, 21.7 mmoles), $MeB(OH)_2$ (3.90 g, 65.1 mmoles), K_2CO_3 (14.8 g, 107.5 mmoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en (456 mg, 0.65 mmoles) DMF (100 mL). La mezcla se concentró en un rotovapor para remover la mayoría del DMF y se lavó con agua. El residuo se sometió a cromatografía (MeOH del 2% al 5% en CH_2Cl_2) para dar 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (3.90 g, 82%), MS *m/z* 220.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (1H, s), 7.49 (1H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.70 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz).

Etapa E: Se agregó LDA (1.5 M, 0.97 mL, 14.5 mmoles) a una solución de acetato de t-butilo (1.63 mL, 12.1 mmoles) en THF (50 mL) a -78 °C. Después de 0.5 horas, la solución se sometió a canulación a una solución de 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (1.33 g, 6.07 mmoles) en THF (100 mL) a -30 °C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrío bruscamente con NH_4Cl saturado, se ajustó a un pH 5-6 y se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (MeOH de 2% a 4%/CH_2Cl_2) para dar 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de t-butilo como un aceite amarillo (1.696 g, 97%), MS *m/z* 290.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (1H, s), 7.50 (1H, s), 4.02 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.38 (9H, s).

Etapa F: Se calentó a 120 °C en un tubo tapado una solución de 3-(4,6-

dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de t-butilo (4.86 g, 16.8 mmoles) en EtOH

(30 mmoles). Después de 1 hora, la solución se enfrío a temperatura ambiente y los elementos volátiles se removieron para dar 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo como un sólido amarillo (4.44 g, 98%), MS *m/z* 262.2 $[M+H]^+$.

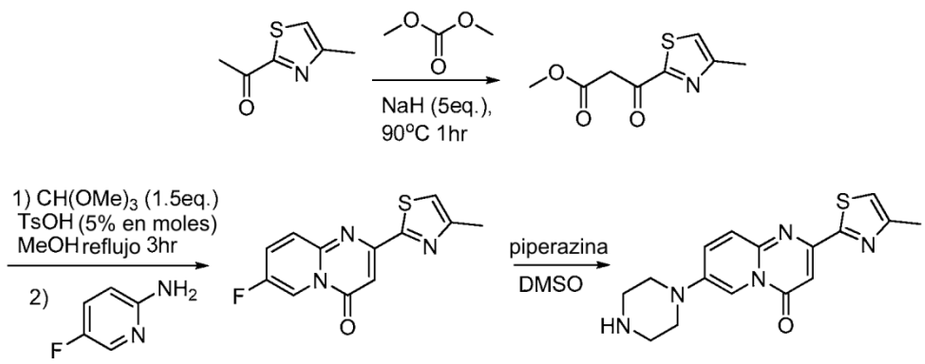
Etapa G: Se calentó a 130 °C una mezcla de 2-amino-5-fluoro-piridina (134 mg, 1.2 mmoles), 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (261 mg, 1.0 mmoles) y PPTs (12.6 mg, 0.05 mmoles). Después de 8 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía para dar 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (220 mg, 71%). MS *m/z* 310.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97-8.95 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.16-8.12 (1H, m), 7.87-7.85 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.03 (1H, s), 2.73, (3H, s), 2.43 (3H, s).

Etapa H: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3, Etapa B, 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (309 mg, 1.0 mmoles) y piperazina (1.1 mL, 10 mmoles) en DMA (1.0 mL) dieron el compuesto del título como un sólido amarillo (313 mg, 80%). M.P. 254-256 °C; MS *m/z* 390.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.54 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.51 (4H, m, oscurecido por DMSO-d_6), 2.43 (3H, s), 2.25 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 9 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 10

Preparación del Compuesto 163



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, Etapa E, 2-acetil-4-metiltiazol (706 mg, 5 mmoles), carbonato de dimetilo (15 mL, 178 mmoles) y NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 1.14 g, 28.5 mmoles) proporcionaron 3-(4-metiltiazol-2-il)-3-oxopropanoato de metilo. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z* 200.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, Etapa B, 3-(4-metiltiazol-2-il)-3-oxopropanoato (199 mg, 1.0 mmoles), trimetilortoformiato (0.25 mL, 2.25 mmoles) y monohidrato de ácido toluensulfónico (14.3 mg, 0.075 mmoles) en MeOH (1.5 mL) proporcionaron el dimetoxipropanoato.

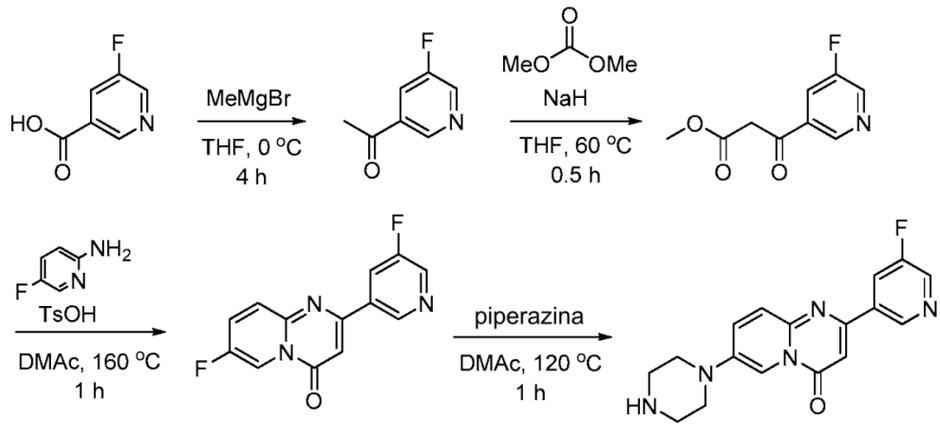
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, Etapa C el dimetoxipropanoato de la Etapa B y la 2-amino-4-fluoro-piridina (201.8 mg, 1.8 mmoles) en DMA (1.5 mL) proporcionaron 7-fluoro-2-(4-metiltiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (175.5 mg, 67%). MS *m/z* 262.1 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(4-metiltiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (52.2 mg, 0.2 mmoles) y piperazina (86 mg, 1 mmoles) en DMSO (0.8 mL) proporcionaron el compuesto del título (20 mg, 30%). M.P. 142-147 °C; MS *m/z* 328.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 18.6 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 7.73 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.56 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 2.47 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 10 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 11

Preparación del Compuesto 92



Etapa A: Se disolvió el ácido 5-fluoronicotínico (1.0 g, 7.1 mmoles) en THF (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo a la solución una solución de 1.4 M de bromuro de metilmagnesio en THF:tolueno (3:1) (11.2 mL, 15.6 mmoles). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, con lo cual se agregó lentamente HCl acuoso 1N (50 mL). La mezcla se dividió en EtOAc (200 mL) y NaOH 1N acuoso (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc (0% a 50%) en hexanos para proporcionar 1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona como un polvo blanco (290 mg, 29%).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, Etapa D, la metilcetona de la Etapa A, carbonato de dimetilo (0.44 mL, 5.25 mmoles) e hidruro de sodio (210 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 5.25 mmoles) en THF (6 mL) proporcionaron 3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de metilo como un polvo blanquecino (278 mg, 67%).

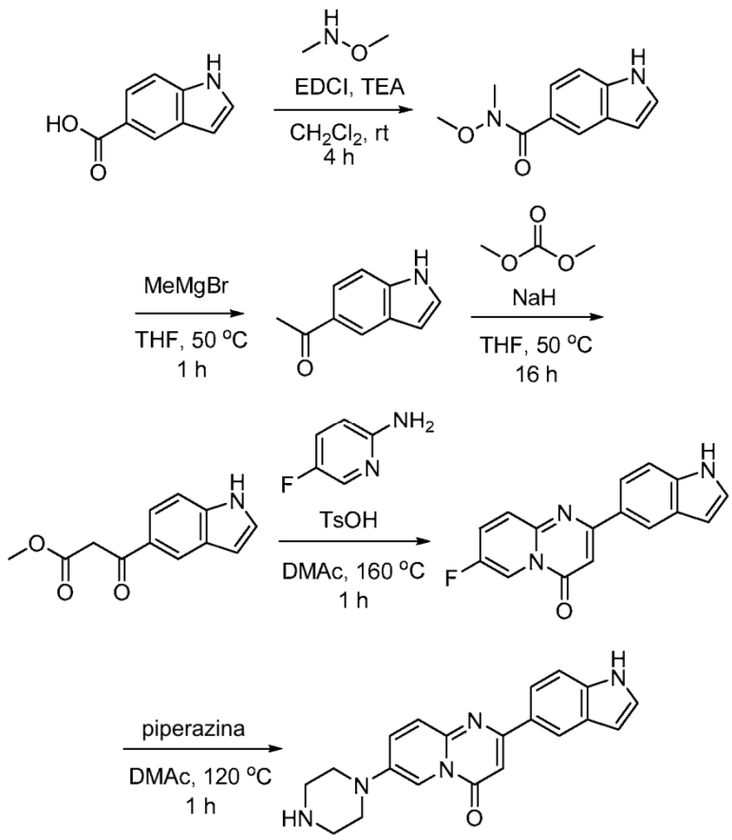
Etapa C: Se combinó 3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de metilo (138 mg, 0.7 mmoles) con 5-fluoropiridin-2-amina (90 mg, 0.8 mmoles) y monohidrato de ácido toluensulfónico (6 mg, 0.03 mmoles) en dimetilacetamida (0.5 mL). La mezcla se calentó a 160 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 120 °C, antes de agregar piperazina (300 mg, 3.5 mmoles). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se cargó en sílice en CH_2Cl_2 y se eluyó con MeOH de 0% a 8% (NH_3 al 3%) en CH_2Cl_2. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo (37 mg, 16%).

M.P. 201-208 °C; MS *m/z* 326.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.25 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.22 (1H, d, 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (1H, br s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 11 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 12

Preparación del Compuesto 98



Etapa A: Se combinó el ácido 1H-indol-5-carboxílico (1.0 g, 6.2 mmoles) con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (907 mg, 9.3 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1.78 g, 9.3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3.2 mL, 18.6 mmoles) en CH_2Cl_2 (12 mL). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con HCl acuoso (1N, 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto

sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: El producto sin purificar de la Etapa A se disolvió en THF (20 mL). Se agregó por goteo a la solución una solución de 1.4 M de bromuro de metilmagnesio (11.2 mL, 15.6 mmoles) en THF:tolueno (3:1). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 1 hora, con lo cual el HCl acuoso 1N (50 mL) se agregó lentamente. La mezcla se dividió en EtOAc (200 mL) y NaOH 1N acuoso (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc (0% a 50%) en hexanos para proporcionar 1-(1H-indol-5-il)etanona como un polvo blanco (323 mg, 33%).

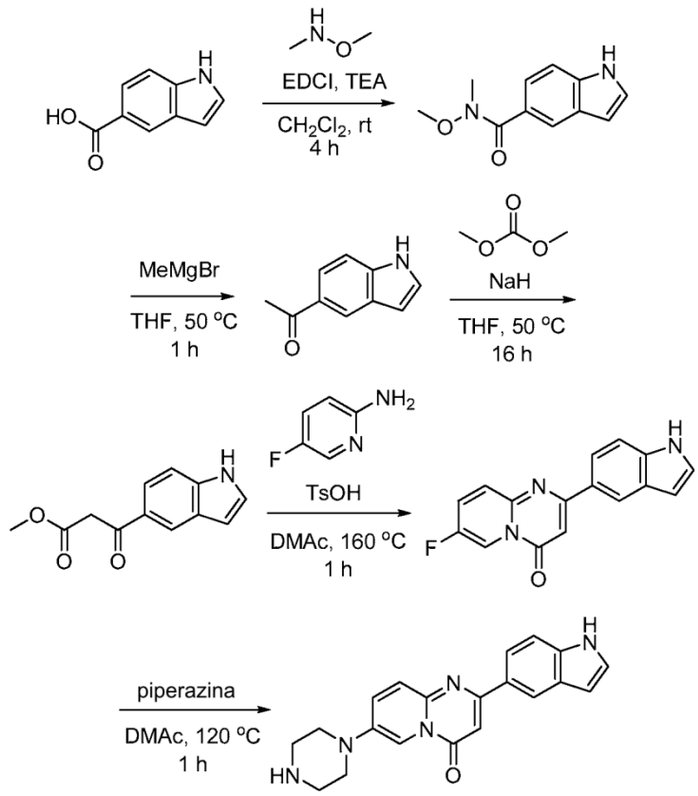
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, Etapa E, la metilcetona de la Etapa B, carbonato de dimetilo (0.46 mL, 5.5 mmoles) e hidruro de sodio (220 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 5.5 mmoles) en THF (6 mL) proporcionaron 3-(1H-indol-5-il)-3-oxopropanoato de metilmetilo como un polvo blanquecino (120 mg, 27%). MS *m/z* 216.1 $[M-H]^-$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapa C, 3-(1H-indol-5-il)-3-oxopropanoato de metilo (98 mg, 0.45 mmoles), 5-fluoropiridin-2-amina (56 mg, 0.5 mmoles), monohidrato de ácido toluensulfónico (9 mg, 0.05 mmoles) y piperazina (194 mg, 2.25 mmoles) en dimetilacetamida (0.5 mL) proporcionaron el compuesto del título como un polvo blanquecino (40 mg, 26%). M.P. 266-272 °C. MS *m/z* 346.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11.3 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.90 (1H, s), 6.57 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (1H, br s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 12 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 13

Preparación del Compuesto 107



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 12, Etapa A, ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (1.0 g, 6.2 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (907 mg, 9.3 mmoles), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1.78 g, 9.3 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3.2 mL, 18.6 mmoles) en CH_2Cl_2 (12 mL) dieron N-metoxi-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida (505 mg, 40%).

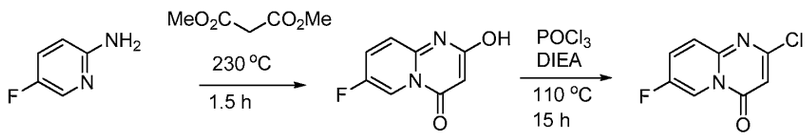
Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 12, Etapa B, el producto de la Etapa A (505 mg, 2.5 mmoles), bromuro de metilmagnesio (3.6 mmoles) en THF (10 mL) proporcionaron 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (275 mg, 70%).

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 5, Etapa E, la metilcetona de la Etapa B (275 mg, 1.7 mmoles), carbonato de dimetilo (0.35 mL, 4.25 mmoles) e hidruro de sodio (170 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 4.25 mmoles) en THF (5 mL) proporcionaron 3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-oxopropanoato de metilo como un polvo blanquecino (215 mg, 58%).

Etapa D: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapa C, 3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-oxopropanoato de metilo (215 mg, 1.0 mmoles), 5-fluoropiridin-2-amina (123 mg, 1.1 mmoles), monohidrato de ácido toluensulfónico (19 mg, 0.1 mmoles) y piperazina (430 mg, 5 mmoles) en dimetilacetamida (1.0 mL) proporcionaron el compuesto del título como un polvo blanquecino (40 mg, 12%). M.P. 258-270 °C; MS *m/z* 347.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.65 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 8.06 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 2.7 Hz), 7.71 (1H, s), 7.10 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.34 (1H, br s).

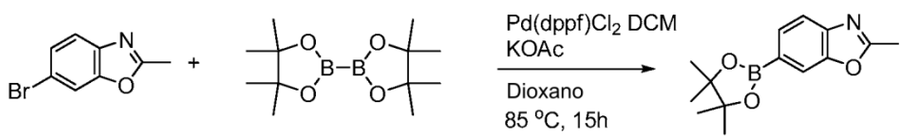
Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 171

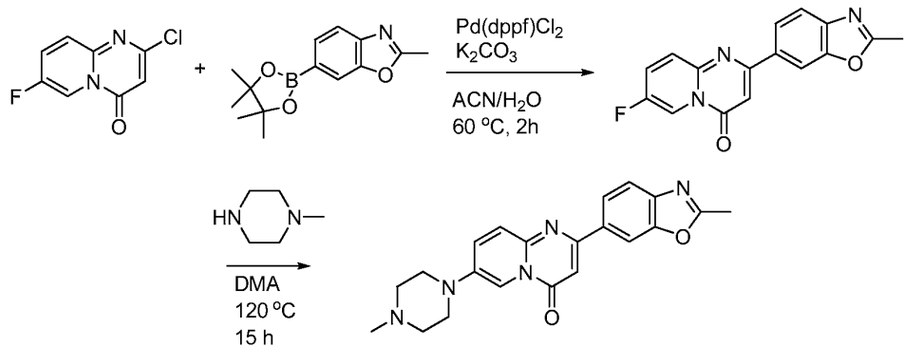


Parte 1, Etapa A: Se calentó a 230 °C durante 1.5 horas una mezcla de 2-amino-5-fluoropiridina (11.20 g, 0.10 moles) y malonato de dimetilo (57.0 mL, 0.50 moles). Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con ACN (3x) para dar 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido oscuro (14 g), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z* 181.3 $[M+H]^+$.

Parte 1, Etapa B: Se calentó a 110 °C durante 15 horas una mezcla oscura de 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona sin purificar (14g, ~77 mmoles) en $POCl_3$ (50 mL) y DIEA (13.3 mL, 77 mmoles). Los elementos volátiles se removieron y el residuo oscuro se trató con agua con hielo, se lavó con agua (3x) y se secó para dar un sólido café. El sólido café sin purificar se sometió a cromatografía (MeOH al 5% en CH_2Cl_2) para dar 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (9.84 g, 50%, 2 etapas), MS *m/z* 199.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 4.7 Hz), 8.27-8.23 (1H, m), 7.85 (1H, dd, *J* = 5.4 Hz, 9.8 Hz), 6.56 (1H, s).



Parte 2: Se desgasificó y se calentó bajo N_2 a 85 °C una mezcla de 6-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol (1.06 g, 5.0 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.40 g, 5.5 mmoles), KOAc (1.47 g, 15 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (122 mg, 0.15 mmoles) en dioxano (8 mL). Después de 15 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía para dar 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol como un sólido anaranjado claro (1.30 g, 100%), MS *m/z* 260.4 $[M+H]^+$.



Parte 3, Etapa A: Se desgasificó y después se calentó bajo N2 a 60 °C durante 3.5 horas una mezcla de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.436 g, 2.2 mmoles), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (0.647 g, 2.5 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ en DCM (90 mg, 0.11 mmoles), K_2CO_3 (2M, 3.0 mL, 6.0 mmoles), y ACN (6 mL). Los elementos volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía (MeOH al 2.5%/Cr_2Cl_2) para dar 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanquecino (0.64 g, 98%). MS *m/z* 296.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96-8.95 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, 1.6 Hz), 8.16-8.12 (1H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 2.67 (3H, s).

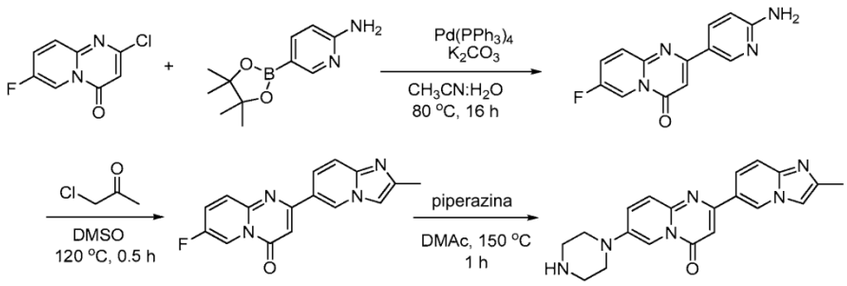
Parte 3, Etapa B: Una mezcla de 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(60 mg, 0.2 mmoles) y 1-Metilpiperazina (0.11 mL, 1.0 mmoles) en DMA (0.3 mL) se calentó a 120 °C durante 15 horas. Los elementos volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (46 mg, 61%). M.P. 178-183 °C; MS *m/z* 376.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.23 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 8.11 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 7.06 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.25 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 14 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 15

Preparación de 109



Etapa A: Se combinó 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (990 mg, 5 mmoles, preparado de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 1) con éster pinacol del ácido 2-aminopiridin-5-borónico (1.21 g, 5.5 mmoles), paladio (0) de tetrakis(trifenilfosfina) (281 mg, 0.25 mmoles), CH_3CN (10 mL) y K_2CO_3 acuoso (1M, 10 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró. El precipitado recolectado se lavó con CH_3CN y se secó bajo vacío, proporcionando 2-(6-aminopiridin-3-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo amarillo (1.13 g, 88%). MS *m/z* 257.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.90 (1H, m), 8.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.5 Hz), 8.07 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 5.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.58 (2H, s), 6.53 (1H, d, 8.9 Hz).

Etapa B. Se combinó 2-(6-Aminopiridin-3-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (254 mg, 1.0 mmoles) con cloroacetona (100 µL, 1.2 mmoles) en DMSO (360 µL, 1.65 mmoles). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió en CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se concentró. El residuo se eluyó a partir de sílice con MeOH (0% a 6%) en CH_2Cl_2, proporcionando 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo marrón (136 mg, 46%). MS *m/z* 295.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.40 (1H, s), 8.95 (1H, m), 8.14 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 1.9 Hz), 7.85 (2H, m), 7.54 (1H, J = 9.4), 7.08 (1H, s), 2.36 (3H, s).

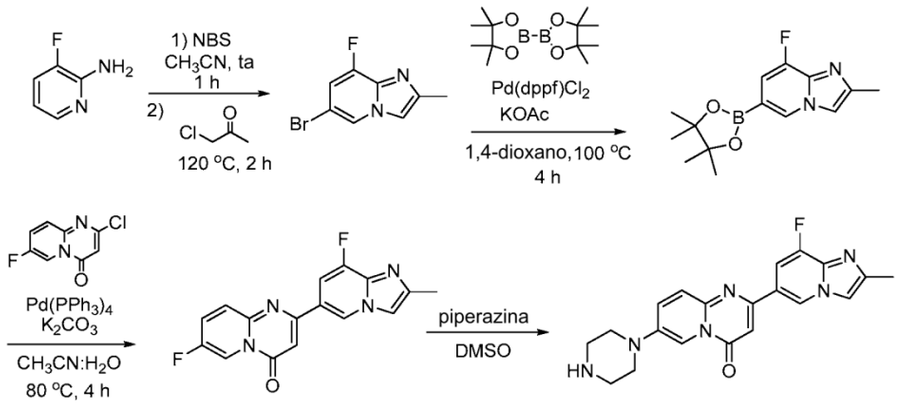
Etapa C: Se combinó 7-Fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg,

0.15 mmoles) con piperazina (65 mg, 0.75 mmoles) en dimetilacetamida (0.5 mL). La mezcla se calentó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla se cargó en sílice y se eluyó con MeOH de 0% a 8% (NH_3 al 3%) en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un polvo marrón (33 mg, 61%). M.P. 259-267 °C; MS *m/z* 361.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.36 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, s), 3.15 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 15 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 16

Preparación del Compuesto 209



Etapa A: Se combinó 3-Fluoropiridin-2-amina (5.0 g, 45 mmoles) con N-bromosuccinimida (8.0 g, 45 mmoles) en CH_3CN (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó cloroacetona (4.3 mL, 54 mmoles) a la mezcla. La mezcla se calentó a 100 °C, permitiendo evaporar el CH_3CN. Después de 1 hora, la temperatura se elevó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se solidificó al enfriar. El material sólido se disolvió en H_2O (50 mL). Se agregó a la solución acuosa 100 mL de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Un precipitado se formó, y se recolectó por filtración al vacío. El material sólido se lavó con H_2O y se secó bajo vacío. El material se cargó en sílice en CH_2Cl_2 y se eluyó con EtOAc (0% a 30%) en CH_2Cl_2, proporcionando 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

a]piridina como un polvo marrón (4.65 g, 45%). MS *m/z* 229.2 $[M+H]^+$, 231.2 [M+2+H]+; 1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.35 (3H, s).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2, 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (912 mg, 4 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.32 g, 4.8 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (163 mg, 0.2 mmoles) y acetato de potasio (784 mg, 8 mmoles) proporcionaron 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa.

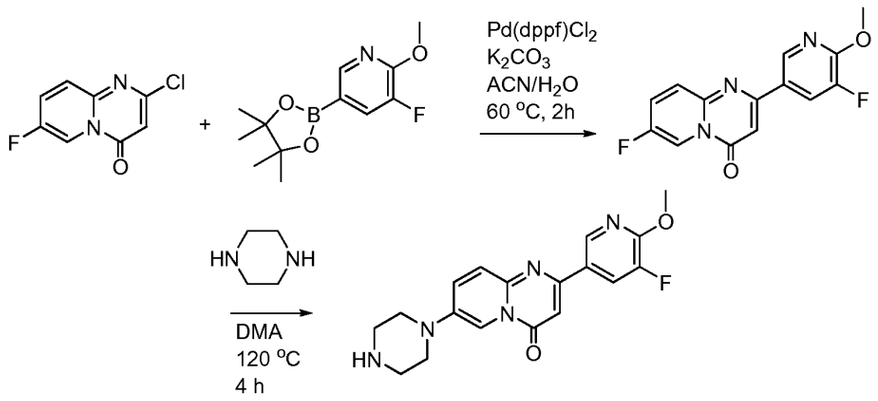
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, el producto sin purificar de 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina de la Etapa A y 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4 mmoles, preparados en el Ejemplo 14, Parte 1, Etapa B), paladio (0) de tetrakis(trifenilfosfina) (225 mg, 0.2 mmoles) y K_2CO_3 acuoso (1M, 8 mL) proporcionaron 7-fluoro-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo marrón (860 mg, 69%). MS *m/z* 313.0 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa B, 7-Fluoro-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (65 mg, 0.21 mmoles) y piperazina (90 mg, 1.05 mmoles) proporcionó el compuesto del título como un polvo marrón (34 mg, 43%). M.P. 282-288 °C; MS *m/z* 379.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.26 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.98 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (1H, br s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 16 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 17

Preparación del Compuesto 182



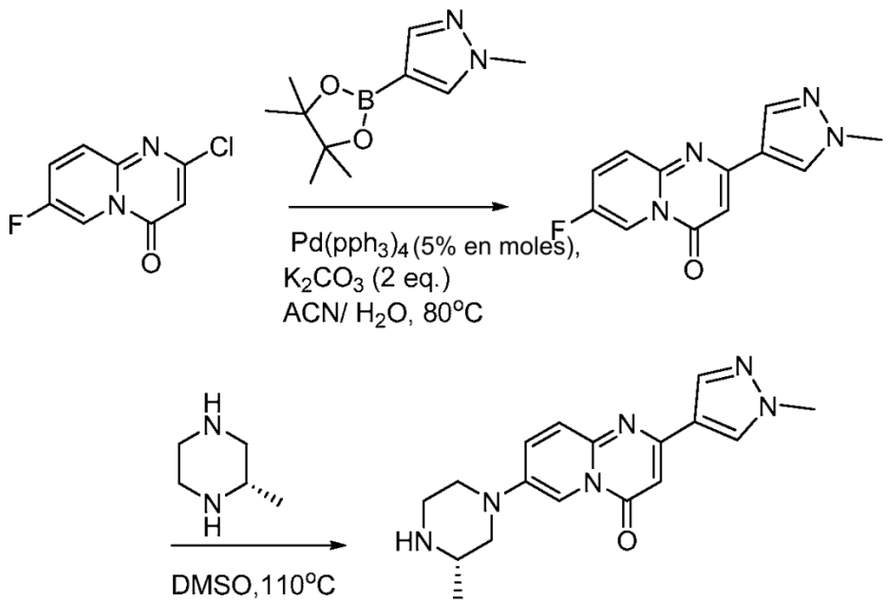
Etapa A: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (~4.85 mmoles, de producto sin purificar preparado por el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2) y 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.64 g, 3.23 mmoles, preparado en el Ejemplo 14, Parte 1) dio 7-fluoro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1.0 g, 100%) como un sólido café, MS *m/z* 290.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se calentó a 120 °C una mezcla de 7-fluoro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (145 mg, 0.5 mmoles) y piperazina (43 mg, 0.5 mmoles) en DMA (1 mL). Después de 4 horas, los elementos volátiles se removieron y el residuo se sometió a cromatografía (20% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (63 mg, 36%). M.P. 166-170 °C; MS *m/z* 356.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 11.8 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.10 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.02 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.20 (4H, m), 2.94 (4H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 17 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 18

Preparación del Compuesto 191



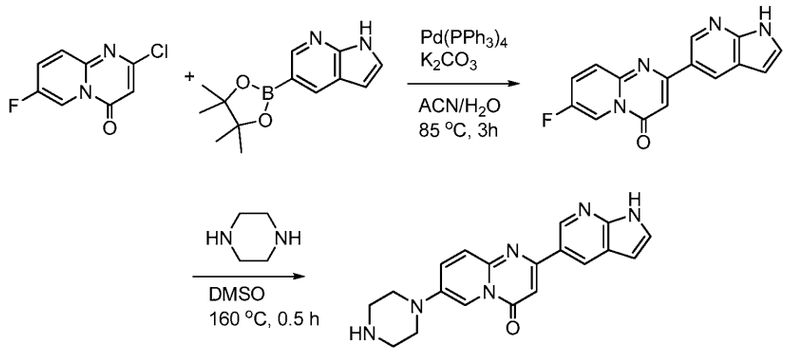
Etapa A: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (199 mg, 1 mmoles, preparada en el Ejemplo 14, Parte 1), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (239.2 mg 1.15 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (57.8 mg, 0.05 mmoles) y K_2CO_3 (276.4 mg, 2 mmoles) en CH_3CN/H_2O (1.0 mL/1.0 mL) dieron 7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (97.6 mg, 40%). MS *m/z* 245.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, Parte 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (48.8 mg, 0.2 mmoles) y (S)-2-metilpiperazina (100 mg, 1 mmoles) en DMSO (0.5 mL) dieron el compuesto del título (32.1 mg, 49.5%). M.P. 168-170 °C; MS *m/z* 325.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (1H, s), 8.18 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd, *J* = 9.7 Hz, 2.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.54-3.57 (2H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.3 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 18 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 19

Preparación del Compuesto 128



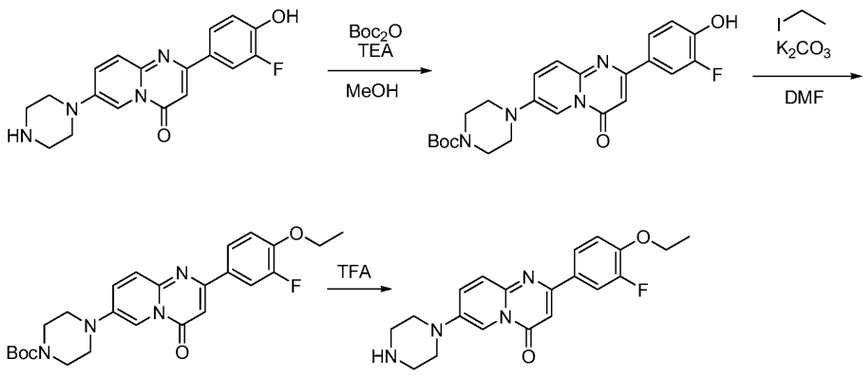
Etapa A: Se agregaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (293 mg, 1.2 mmoles), Pd (0) de tetrakistrifenilfosfina (57.8 mg, 0.05 mmoles) y K_2CO_3 acuoso (1M en agua, 2 mmoles) a una solución de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (199 mg, 1.0 mmoles, preparada en el Ejemplo 14, Parte 1) en 2 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se extrajo por filtración y se lavó con diclorometano, agua y acetonitrilo para dar 7-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (249 mg, 89%). MS *m/z* 281.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se trató con piperazina (154 mg, 1.79 mmoles) una solución de 7-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100 mg, 0.36 mmoles) en DMSO (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 160°C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó en gel de sílice sin concentración y se eluyó con MeOH (0% a 20%) en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (74.8 mg, 60%). M.P. 252-255 °C; MS *m/z* 347.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 11.8 (1H, s), 8.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)), 8.64 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.0-7.9 (1H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.45 (1H, m), 6.9 (1H, s), 6.48 (1H, br. m). 3.1 (4H, m), 2.85 (4H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 19 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 20

Preparación del Compuesto 153



Etapa A: 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1 -il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (180 mg, 0.53 mmoles), preparado por acoplamiento Suzuki de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, se combinó con dicarbonato de di-ter-butilo (131 mg, 0.6 mmoles) y trietilamina (85 μL, 0.6 mmoles) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, dejando un polvo amarillo, el cual se lavó con MeOH y se secó bajo vacío, proporcionando 4-(2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (230 mg, 99%). MS *m/z* 441.0 $[M+H]^+$.

Etapa B: 4-(2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 0.14 mmoles) se combinó con K_2CO_3 (39 mg,

0.28 mmoles) y yodoetano (48 μL, 0.21 mmoles) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, H_2O (0.5 mL) se agregó por goteo a la mezcla. Se recolectó el precipitado, se lavó con H_2O, y se secó bajo vacío.

Etapa C: Se agregó al producto sin purificar de la Etapa B ácido trifluoroacético (1 mL). Después de permanecer durante 10 minutos, se removieron los elementos volátiles. El residuo se dividió en CH_2Cl_2 (4 mL) y K_2CO_3 acuoso (1M, 2 mL). La capa orgánica se removió y se concentró, proporcionando el compuesto del título (36 mg, 70%). M.P. 180-186 °C; MS *m/z* 369.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.21 (1H, d,

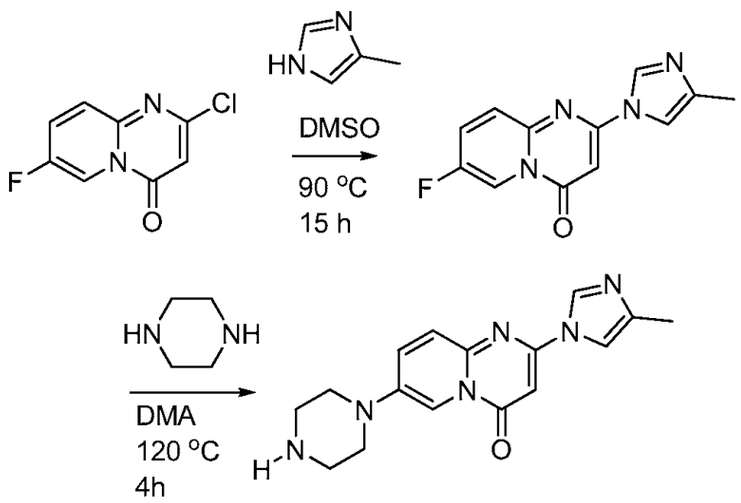
J = 2.7 Hz), 8.02 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s),

4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.36 (1H, br), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 20 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto 179



Etapa A: Se calentó a 90 °C durante 15 horas una mezcla de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (300 mg, 1.5 mmoles) y 4-metil-1H-imidazol (429 mg,

6.0 mmoles) en DMSO (1.5 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_3CN. El precipitado se filtró, se lavó con CH_3CN (3x) y se secó para dar 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanquecino (225 mg, 61%). MS *m/z* 345.4 $[M+H]^+$.

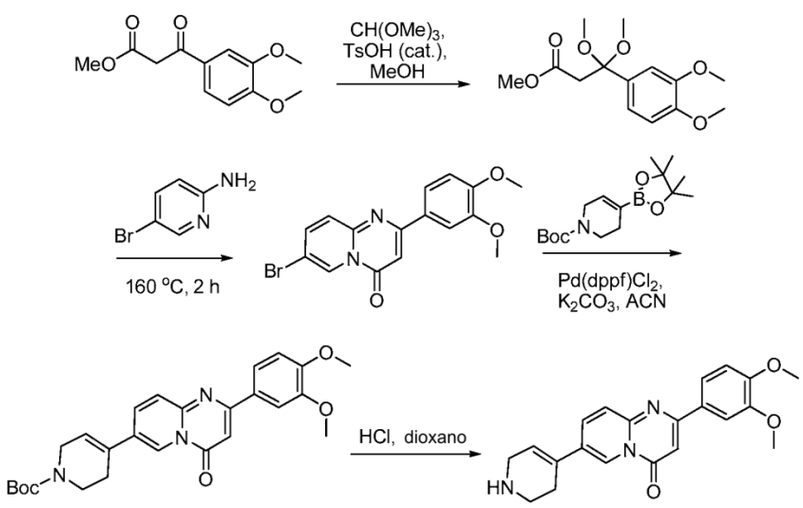
Etapa B: Se calentó a 120 °C durante 4 horas una mezcla de 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (73 mg, 0.3 mmoles) y piperazina (129 mg, 1.5 mmoles) en DMA (0.6 mL). La DMA se removió y la mezcla se diluyó con CH_3CN. El precipitado se filtró, se lavó con CH_3CN (3x) y se secó para dar el

compuesto del título como un sólido amarillo (310 mg, 95%). M.P. 204-206°C; MS *m/z* 311.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 9.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.68 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.87 (4H,m), 2.16 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 21 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 22

Preparación del Compuesto 143



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, Etapa A, el 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (5.0 gramos, 20 mmoles), trimetilortoformiato (3.5 mL, 30 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (380 mg, 2 mmoles) en metanol (50 mL) proporcionaron 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,3-dimetoxipropanoato de metilo. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 6.93 (3H, m), 3.82 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.12 (6H, s), 2.92 (2H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Etapa B: Se agregó al intermediario cetal anterior 5-bromopiridin-2-amina (3.5 g, 20 mmoles). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. El producto sin purificar se trituró con acetonitrilo y se filtró para

proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6.8 gramos, 94%). MS *m/z* 360.9 $[M+H]^+$, 362.9 $[M+2+H]^+$.

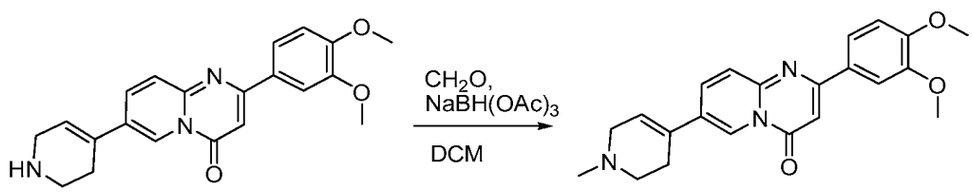
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (181 mg, 0.5 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H) carboxilato de ter-butilo (170 mg, 0.55 mmoles), carbonato de potasio (207 mg, 1.5 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (36.5 mg, 0.05 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) proporcionaron 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (0.22 mg, 95%). MS *m/z* 464.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.64-2.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Etapa D: Se suspendió el intermediario obtenido de la Etapa A en una solución de HCl en dioxano (4M, 4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. Los elementos orgánicos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en una columna de alúmina básica, eluyendo con diclorometano con metanol (10%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 88%). M.P. 196-198°C; MS *m/z* 364.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (bs, 2H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 22 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 23

Preparación del Compuesto 188

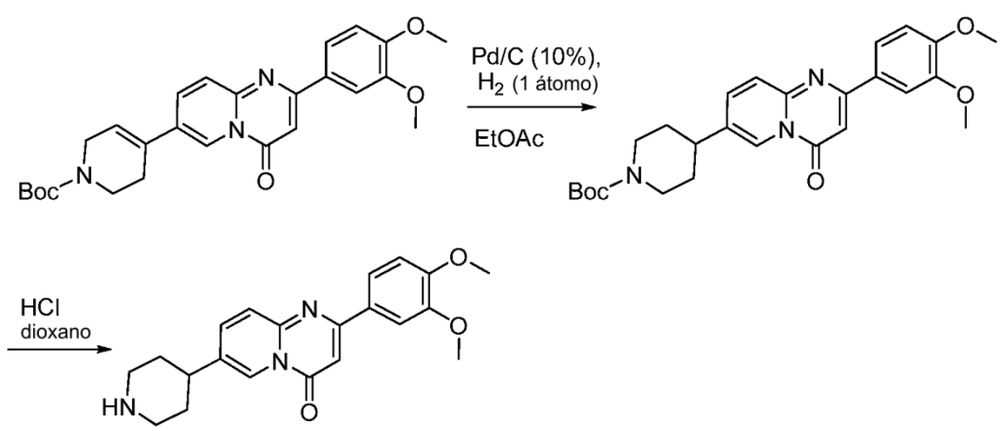


Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (30 mg, 0.08 mmoles), formaldehido (0.05 mL, 37%, ~ 0.8 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.24 mmoles) se agitó en diclorometano (1 mL) durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Los elementos orgánicos se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 83%). M.P. 165-168°C; MS *m/z* 378.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2,9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2,8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (bs, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.51 (s, 3H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 23 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 24

Preparación del Compuesto 144

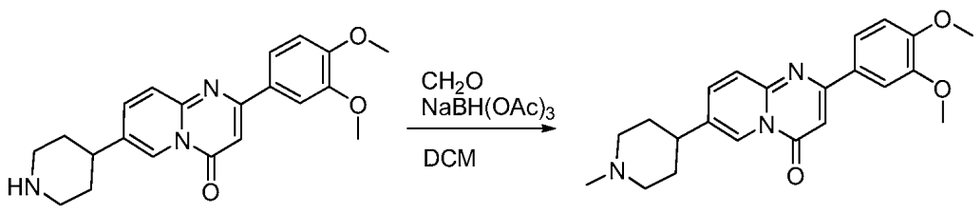


Etapa A: Se agitó bajo 1 atmósfera de nitrógeno durante la noche una mezcla de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0.22 mmoles, preparado como se representa en el Ejemplo 22, Etapa C) y Pd/C (10%) (10 mg) en acetato de etilo (25 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se concentró y se sometió a cromatografía en una columna de sílice, eluyendo con EtOAc/CH_2Cl_2 (30/70) para proporcionar 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (75 mg, 75%), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 466.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2,8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.92 (bs, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.69-2.65 (1H, m), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa D, el producto anterior de la Etapa A y HCl en dioxano (4M, 3 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (49 mg, 83%). M.P. 214-217°C; MS *m/z* 366.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2,9.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2,8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H).

Ejemplo 25

Preparación del Compuesto 164

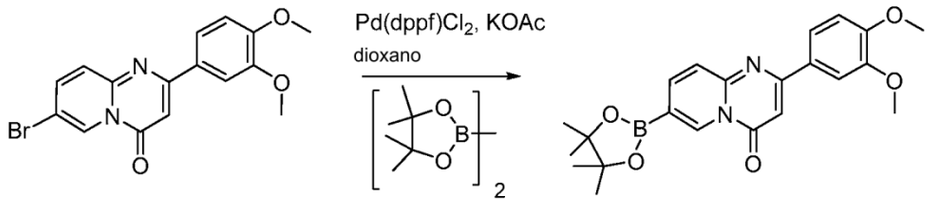


Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 23, la 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (10 mg, 0.027 mmoles), formaldehido (10 µL, 37%, 0.13 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 5.7 mmoles) en diclorometano (0.5 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (7.6 mg, 73%). M.P. 181-183°C; MS *m/z* 380.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 2,9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2,8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H).

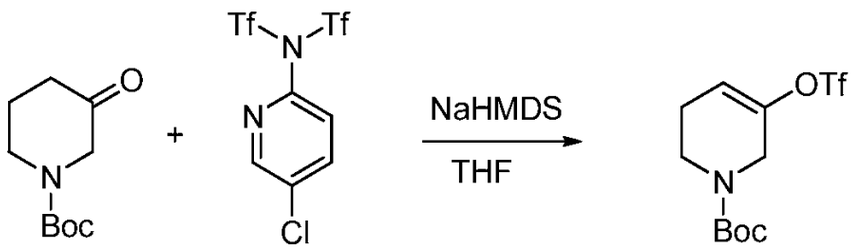
Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 25 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 26

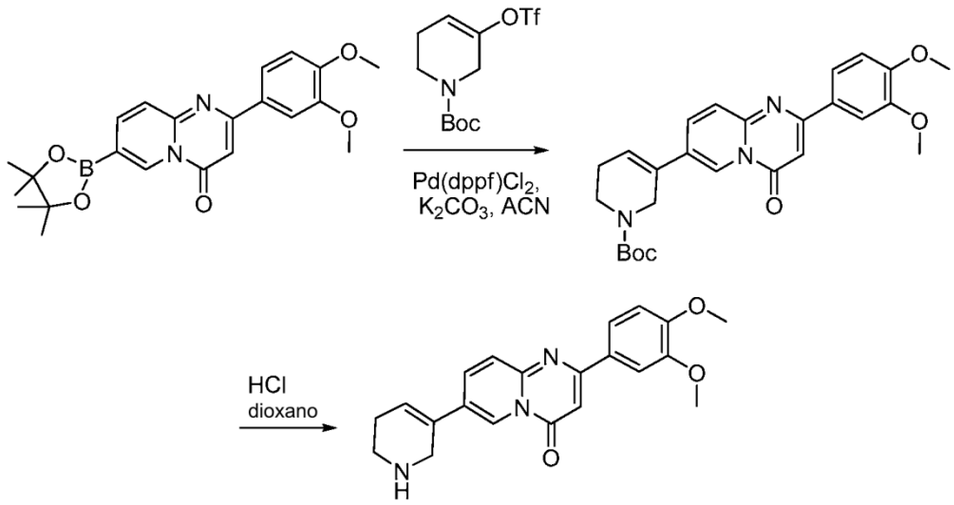
Preparación del Compuesto 263



Parte 1: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2, la 7-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (661 mg, 1.8 mmoles), se preparó en el Ejemplo 22, Etapa B, KOAc (530 mg, 5.4 mmoles), bis(pincolato)diboron (700 mg, 2.7 mmoles), y $Pd(dppf)Cl_2$ (60 mg, 0.09 mmoles) en dioxano (5 mL) proporcionaron 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanco (560 mg, 76%). MS *m/z* 327.1 $[M+H]^+$ para ácido borónico.



Parte 2: Se agregó por goteo a una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (482 mg, 2.4 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (2.5 mL) una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (2.6 mL, 2.6 mmoles, 1.0M en THF) a -78°C bajo argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hr, seguido por la adición de una solución de N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)-metansulfonamida (1.0 gramos, 2.5 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (2.5 mL), y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se enfrió bruscamente con carbonato de sodio acuoso saturado, diluido con éter, y los elementos orgánicos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto sin purificar se sometió a cromatografía en una columna de alúmina básica, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (290 mg, 37%).

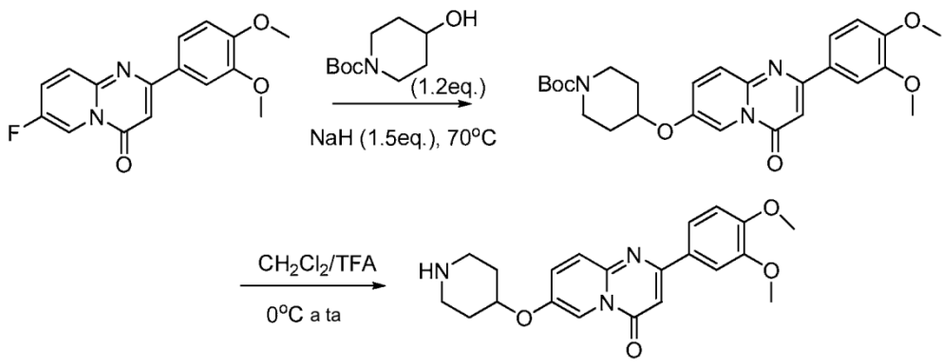


Parte 3, Etapa A: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, la 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (370 mg, 0.91 mmoles), el 3-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (290 mg, 0.88 mmoles), carbonato de potasio (364 mg, 2.6 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg, 0.08 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) proporcionaron 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanco (0.22 mg, 62%). MS *m/z* 464.3 $[M+H]^+$.

Parte 3, Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa B, el 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (220 mg, 0.47 mmoles) y HCl en dioxano (4M, 5 mL) proporcionaron el compuesto del título (160 mg, 79%). M.P. 146-150°C; MS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2,9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2,8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (bs, 2H), 2.40-2.36 (m, 4H).

Ejemplo 27

Preparación del Compuesto 237



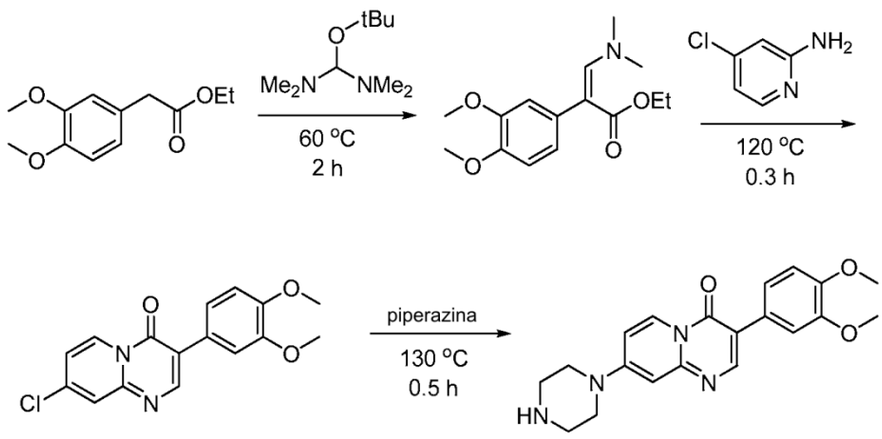
Etapa A: Se agregó lentamente NaH (dispersión a 60% en aceite mineral, 12mg, 0.3 mmoles) a 1-Boc-4-hidroxipiperidina (48.3 mg, 0.24 mmoles) en THF anhidro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-F-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (60 mg, 0.2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó entonces a 70°C durante 3 horas. Se agregó una pequeña cantidad de agua con hielo para enfriar bruscamente la reacción. Después de que la mayoría de THF se evaporó, se agregó éter a la mezcla, y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Se disolvió 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en CH_2Cl_2/TFA (0.5 mL/0.5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, hasta que desapareció el material de partida. Después de que la mayoría de TFA se evaporó, se agregó $NaHCO_3$ saturado enfriado con hielo a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 74.8% por 2 etapas). M.P. 221-224°C; MS *m/z* 382.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (1H, d, *J*= 2.9 Hz),7.81-7.86 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.01 (1H, s), 4.82-4.86 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 2.13-2.18 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 27 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 28

Preparación del Compuesto 52



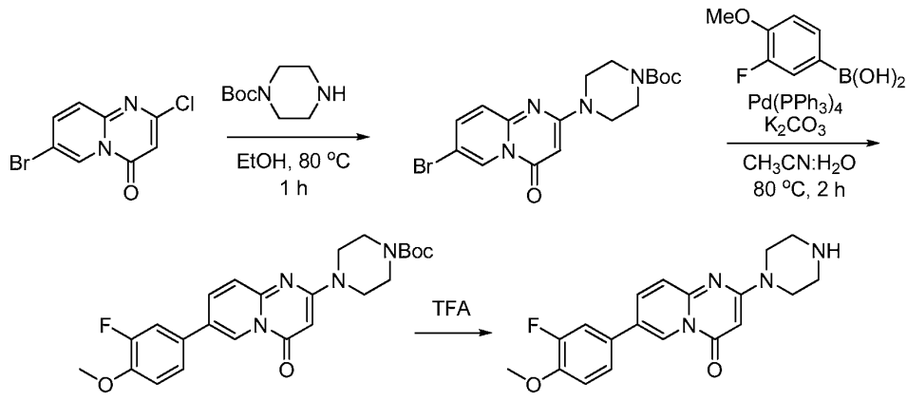
Etapa A: Se combinó el 2-(3,4-dimetoxifenil)acetato de etilo (673 mg, 3 mmoles) con 1-ter-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina (0.68 mL, 3.3 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se utilizó directamente en la siguiente etapa sin tratar.

Etapa B: Se agregó 4-Cloropiridin-2-amina (424 mg, 3.3 mmoles) directamente a la mezcla. La mezcla se calentó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se utilizó directamente en la siguiente etapa sin tratar.

Etapa C: Se agregó piperazina (1.3 g, 15 mmoles) a la mezcla de la Etapa B, la cual se agitó durante 30 minutos adicionales a 120°C. La mezcla se sometió a cromatografía en sílice con MeOH al 10% (trietilamina al 1%) en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo (120 mg, 11%). M.P. 175-179°C; MS *m/z* 367.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.40 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.48 (4H, m), 2.82 (4H, m).

Ejemplo 29

Preparación del Compuesto 220



Etapa A: 7-Bromo-2-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (130 mg, 0.5 mmoles), preparado de acuerdo con el Ejemplo 14, Parte 1, se combinó con piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (140 mg, 0.75 mmoles) y trietilamina (0.14 mL, 1.0 mmoles) en EtOH (2 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró. El material recolectado se sometió a cromatografía en sílice con EtOAc del 0% a 50% en CH_2Cl_2, proporcionando 4-(7-bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (130 mg, 64%). MS *m/z* 409.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se combinó El intermediario (0.3 mmoles) de la Etapa A con el ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (77 mg, 0.45 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0)

(35 mg, 0.03 mmoles) en CH_3CN (2 mL) y K_2CO_3 acuoso (1M, 2 mL). La mezcla se calentó a 80°C con agitación vigorosa bajo argón durante 2 horas. La capa orgánica se removió y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice con EtOAc del 0% a 50% en CH_2Cl_2.

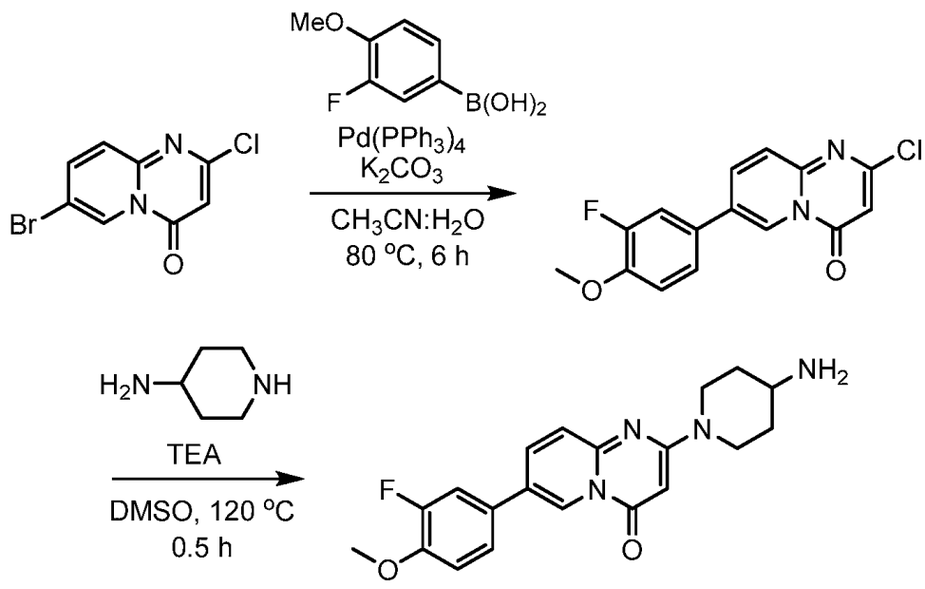
Etapa C: Se disolvió el intermediario protegido por Boc de la Etapa B en ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 20 minutos, se removieron los elementos volátiles. El residuo se dividió en CH_2Cl_2 y K_2CO_3 acuoso (1M). La capa orgánica se removió y se concentró, proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (30 mg, 17%). M.P. 202-206°C; MS *m/z* 355.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.54 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 9.2), 7.30 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.62 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.57 (4H, m), 2.75 (4H, m), 2.42 (1H, br s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales

descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 29 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 30

Preparación del Compuesto 276



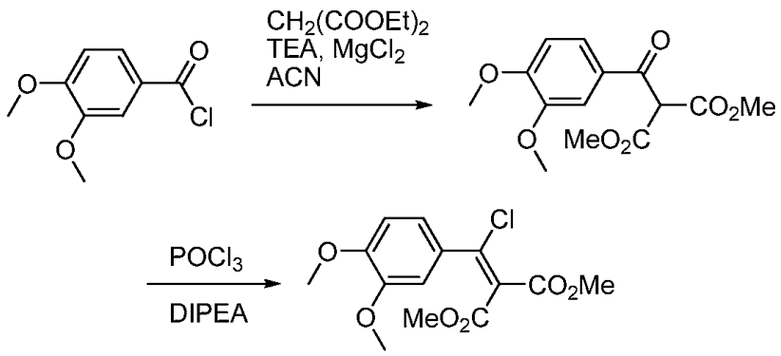
Etapa A. se combinó 7-Bromo-2-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1.29 g, 5 mmoles) con el ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (850 mg, 5 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (281 mg, 0.25 mmoles), CH_3CN (10 mL) y K_2CO_3 acuoso (1M, 10 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió en CH_2Cl_2 (75 mL) y H_2O (50 mL). La capa orgánica se recolectó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc (0% a 50%) en CH_2Cl_2, para proporcionar 2-cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo blanco (520 mg, 34%). MS *m/z* 305.0 $[M+H]^+$.

Etapa B. se combinó 2-cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (180 mg, 0.6 mmoles) con 4-aminopiperidina (90 mg, 0.9 mmoles) y trietilamina (165 µL, 1.2 mmoles) en DMSO (0.75 mL). La mezcla se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó CH_3CN (2 mL) a la mezcla. La mezcla se filtró. El material recolectado se lavó con CH_3CN y se secó bajo vacío, proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (115 mg, 52%). M.P. 268-283°C; MS *m/z* 369.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 2.3 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.2), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.70 (1H, s), 5.20 (2H, br), 4.36 (2H, br), 3.92 (3H, s), 3.04 (3H, m), 1.87 (2H, m), 1.32 (2H,m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 30 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

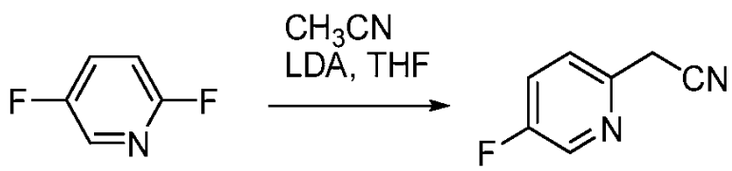
Ejemplo 31

Preparación del Compuesto 85



Parte 1, Etapa A: A una suspensión de $MgCl_2$(2.85 g, 30 mmoles) en acetonitrilo (27 mL) a 0°C se agregó por goteo malonato de dietilo (3.4 mL, 30 mmoles) y trietilamina (8.3 mL, 60 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó entonces en porciones cloruro de 3,4-diimetoxibenzoilo (5.0 g, 25 mmoles). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se trató con HCl 1N, se extrajo con éter, se secó y se evaporó. El residuo se purificó en sílice con acetato de etilo (5% a 40%) en hexanos para dar 2-(3,4-dimetoxibenzoil)malonato de dimetilo (7.38 g, 100%). MS *m/z* 297.1 $[M+H]^+$.

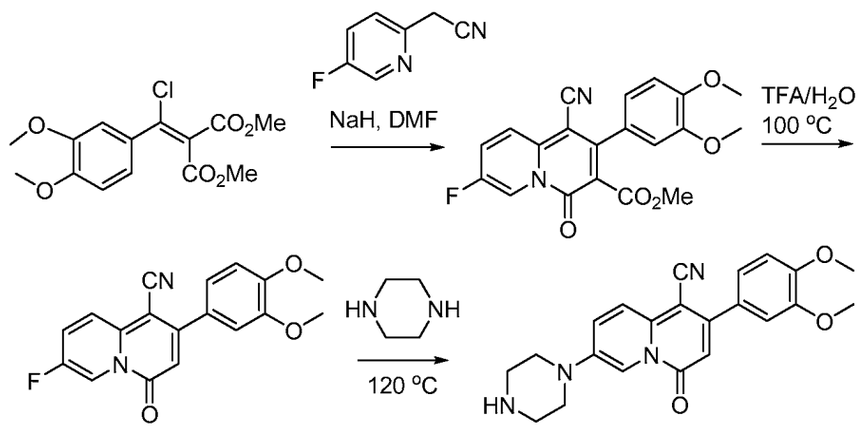
Parte 1, Etapa B: A una solución de 2-(3,4-dimetoxibenzoil)malonato de dimetilo (2.96 g, 10 mmoles) en $POCl_3$ (9.4 mL, 100 mmoles) a temperatura ambiente se agregó por goteo DIPEA (2.75 mL, 16.7 mmoles). La mezcla entonces se agitó a 100°C durante 3 horas. Se removió $POCl_3$ bajo vacío y el residuo se trató con agua con hielo y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó y se evaporó. El



residuo se purificó en sílice con acetato de etilo (5% a 50%) en hexanos para dar el compuesto del título (2.0 g, 64%). MS *m/z* 282.9 $[M+H]^+$.

Parte 2: A una solución de LDA (1.5 M, 13.3 mL, 20 mmoles) en THF (15 mL) a -78°C se agregó por goteo una solución de 2,5-difluoropiridina (1.15 g, 10 mmoles) en THF (10 mL). La temperatura entonces se dejó elevar a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas antes la reacción se enfrió bruscamente con NH4Cl acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó. El residuo se purificó en sílice con acetato de etilo (5% a 50%) en hexanos para dar 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (0.8 g, 59%). MS *m/z* 137.0 $[M+H]^+$.



Parte 3, Etapa A: Se agregó NaH al 60% (20 mg, 0.325 mmoles) a una solución de 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (44 mg, 0.325 mmoles) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se trató con 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metilen)malonato de dimetilo (102 mg, 0.325 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos, y la reacción se enfrió bruscamente con solución de NH_4Cl saturado. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

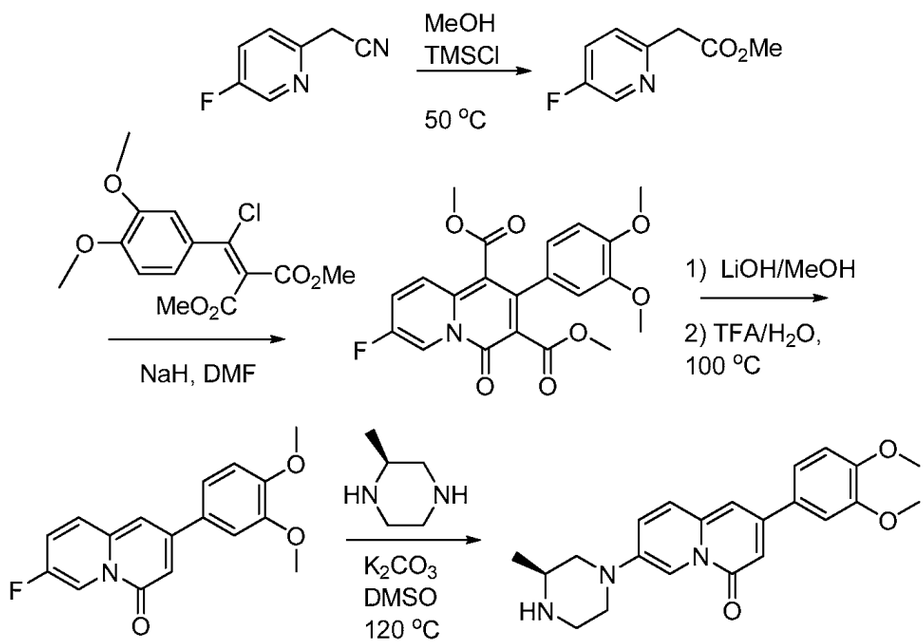
Parte 3, Etapa B: El sólido sin purificar de la Etapa A se trató con TFA (2.0 mL) y agua (0.2 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. El solvente se removió entonces bajo vacío y el producto sin purificar se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte 3, Etapa C: El producto sin purificar de la Etapa B se calentó con piperazina (86 mg, 1.0 mmoles) en DMSO (1.0 mL) a 120°C durante la noche. La remoción del solvente por N_2 seguido por la purificación sobre sílice con metanol (10%) en diclorometano proporcionó el compuesto del título (30 mg, 25%). M.P. 199-202°C; MS *m/z* 391.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.98 (1H, d,*J*= 9.8 Hz), 7.59 (1H, dd, *J*= 9.5, 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.12 (1H, d, J= 2.2 Hz), 6.93 (1H, d, J= 8.2 Hz),

6.52 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.23-3.21 (4H, m), 3.05-3.03 (4H, m).

Ejemplo 32

Preparación del Compuesto 91



Etapa A: Se agregó cloruro de trimetisililo (4.4 mL, 34.4 mmoles) por goteo a una solución de 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (0.78 g, 5.7 mmoles) en MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Los elementos volátiles orgánicos se removieron bajo vacío y el residuo se dividió entre éter y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con éter. Las extracciones de éter se combinaron, se secaron y se evaporaron para dar 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de metilo como un aceite (0.9 g, 93%), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* 170.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31, Parte 3, Etapa A, el 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de metilo (0.34 g, 2.0 mmoles), NaH al 60% (176 mg, 4.4 mmoles) y 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metilen)malonato de dimetilo (0.69 g, 2.2 mmoles, se preparó en el Ejemplo 31, Parte 1, Etapa B) en DMF (3.0 mL) proporcionaron el 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolizina-1,3-dicarboxilato de dimetilo deseado (0.2 g, 24%). MS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$.

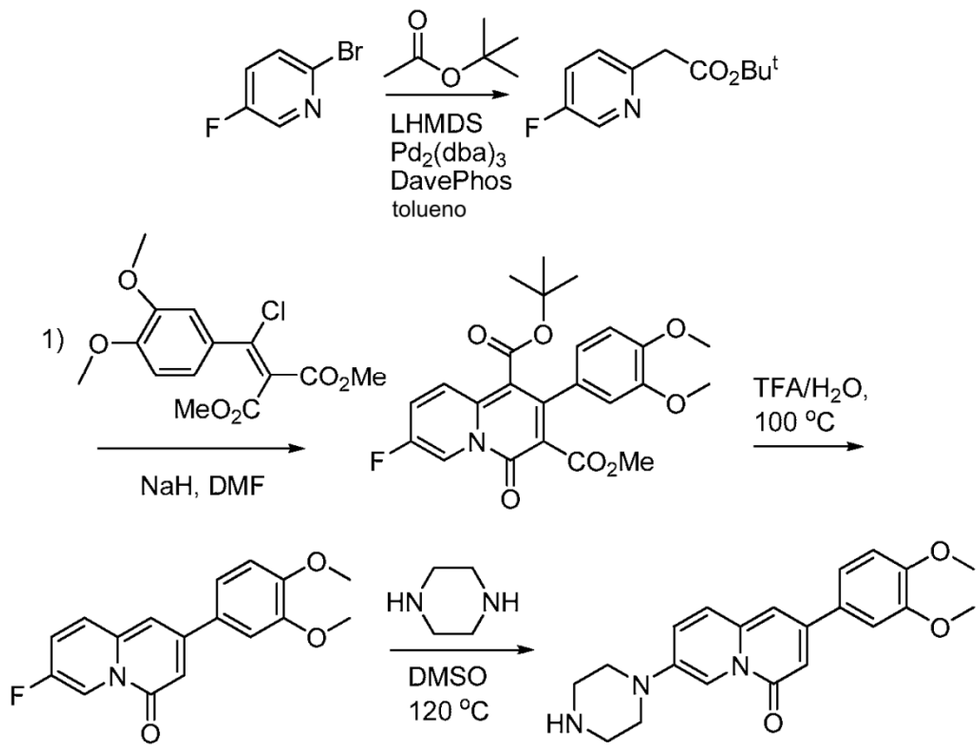
Etapa C: una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolizina-1,3-dicarboxilato de dimetilo (0.2 g, 0.48 mmoles) en metanol (6.0 mL) se trató

con LiOH acuoso (2.0 N, 2.0 mL, 4.0 mmoles) y se agitó a 90°C durante 2 horas. El tratamiento acuoso seguido por la evaporación proporcionó un residuo obscuro, el cual se trató con TFA (2.0 mL) y agua (0.2 mL) y se agitó a 100°C durante 1 hora. La remoción de los solventes por N_2 seguido por cromatografía con acetato de etilo (25% a 75%) en hexanos proporcionó 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizin-4-ona (30 mg, 21%). MS *m/z* 300.2 $[M+H]^+$.

Etapa D: una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizin-4-ona (30 mg, 0.1 mmol), (*S*)-2-metil piperazina (30 mg, 0.3 mmoles) y K_2CO_3 (27 mg, 0.2 mmoles) en DMSO (0.2 mL) se agitó a 120°C durante 48 horas. La remoción de los solventes por N_2 seguido por la purificación por diclorometano y metanol (10%) proporcionó el compuesto del título (24 mg, 63%). M.P. 243-245°C; MS *m/z* 380.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.52 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, *J*= 9.8 Hz), 7.30 (2H, dt, *J*= 10.4, 2.2 Hz), 7.22 (1H, d, *J*= 1.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.58-3.54 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.21-3.19 (1H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.85-2.80 (1H, m), 2.49 (1H, t, *J*= 11.1 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.6 Hz).

Ejemplo 33

Preparación del Compuesto 106



Etapa A: A una mezcla de $Pd_2(dba)_3$ (0.55 g, 0.6 mmoles) y DavePhos (0.50 g, 1.26 mmoles) en tolueno (40 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón se agregó por goteo una solución de LHMDS en hexano (1.0 M x 50 mL, 50 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se enfrió a -10°C, en el cual el acetato de *ter*-butilo (6.2 mL, 46 mmoles) se agregó y se agitó durante otros 10 minutos. Se agregó entonces en porciones 2-Bromo-5-fluoropiridina (3.52 g, 20 mmoles). Con la terminación de la adición, la temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante otra hora. La reacción entonces se enfrió bruscamente por la solución de NH_4Cl saturada. El tratamiento acuoso seguido por cromatografía con acetato de etilo (0% a 20%) en hexanos proporcionó 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de ter-butilo (2.6 g, 62%).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31 Parte 3, Etapa A, el 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de *ter*-butilo, NaH al 60% (80 mg, 2.0 mmoles) y 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)-metilen)malonato de dimetilo (0.32 g, 1.0 mmoles, se preparó en el Ejemplo 31, Parte 2, Etapa B) en DMF (1.0 mL) proporcionó 3-metil 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-

oxo-4H-quinolizina-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butilo. El sólido sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

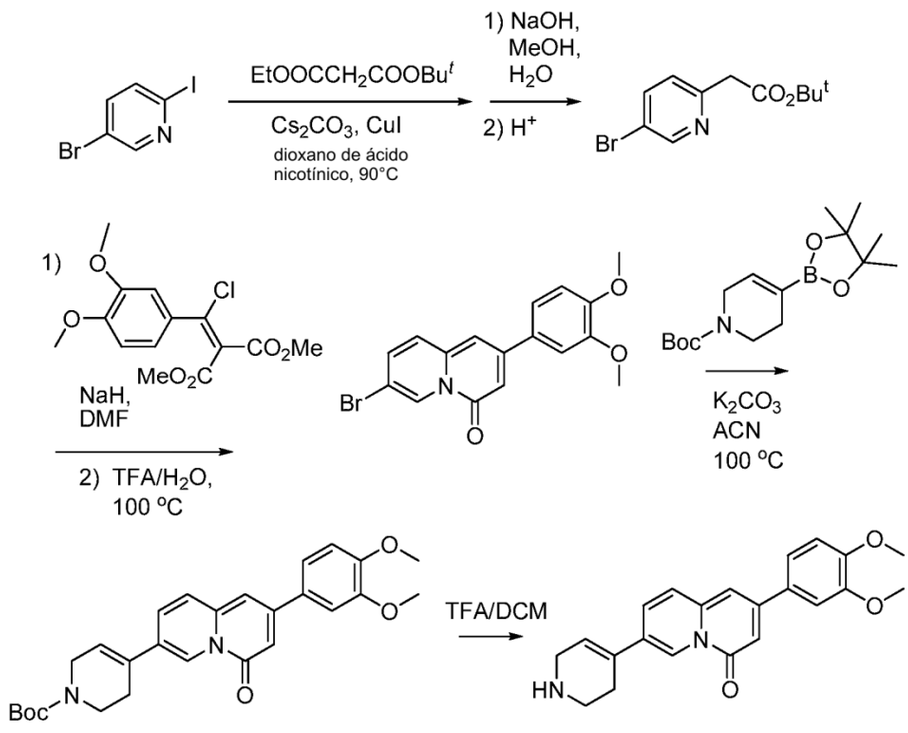
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31 Parte 3, Etapa B, el sólido sin purificar de la Etapa B, TFA (5 mL) y agua (2 mL) proporcionó 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizin-4-ona (145 mg, 48%). MS *m/z* 300.2 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31 Parte 3, Etapa C, 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizin-4-ona (75 mg, 0.25 mmoles) y piperazina (75 mg, 0.87 mmoles) en DMSO (0.5 mL) proporcionaron el compuesto del título (30 mg, 33%). M.P. 170-172°C; MS *m/z* 366.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.53 (1H, d,*J*= 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, *J*= 9.5 Hz), 7.32-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, d, *J*= 1.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.25-3.20 (4H, m), 3.13-3.07 (4H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 33 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 34

Preparación del Compuesto 245



Etapa A: Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (2.84 g, 10 mmoles), etil malonato de *ter*-butilo (3.76 g, 20 mmoles), Cs_2CO_3 (9.77 g, 30 mmoles), CuI (0.19 g, 1.0 mmoles) y ácido 2-nicotínico (0.246 g, 2.0 mmoles) en dioxano (20 mmoles) se agitó a 90°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se trató entonces con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (100 mL) y agua (40 mL) y se agregó NaOH (1.2 g, 30 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se acidificó con HCl 1N a pH 4, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se sometió a cromatografía con acetato de etilo (10% a 50%) en hexanos para dar 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de *ter*-butilo (1.2 g, 44%).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 33, Etapa B y C, se trató 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de *ter*-butilo (0.54 g, 2.0 mmoles) con NaH (60% en aceite mineral, 0.16 g, 4.0 mmoles) en DMF (2.0 mL) seguido por la reacción con 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metilen)malonato (2.0 mmoles). La desprotección y descarboxilación en TFA (5.0 mL) y agua (2.0 mL) a 100°C proporcionó 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4*H*-quinolizin-4-ona (0.17 g, 68%). MS *m/z* 360.1 $[M+H]^+$, 362.0 $[M+2+H]^+$.

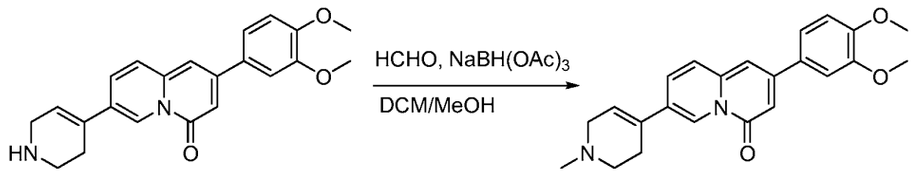
Etapa C: Una mezcla de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4]*H*-quinolizin-4-ona (0.17 g, 0.47 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (0.18 g, 0.57 mmoles), $PdCl_2$dppf (38 mg, 0.047 mmoles), K_2CO_3 (2.0 M x 0.75 mL, 1.5 mmoles) en acetonitrilo (1.5 mL) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se trató entonces con agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se sometió a cromatografía con acetato de etilo (20% a 100%) en diclorometano para dar 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinolizin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (0.16 g, 73%). MS *m/z* 463.3 $[M+H]^+$.

Etapa D: Se trató 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-quinolizin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (80 mg, 0.17 mmoles) con diclorometano (1.0 mL) y TFA (1.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se evaporó, se trató con diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar

el compuesto del título (63 mg, 100%). M.P. 174-176°C; MS *m/z* 363.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ:9.04 (1H, s), 7.53 (1H, dd, *J*= 9.2, 1.9 Hz), 7.47 (1H, d, *J*= 9.2 Hz), 7.31 (1H, dd, *J*= 8.5, 2.2 Hz), 7.23 (1H, d,*J*= 2.2 Hz), 6.99 (1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.67-3.60 (2H, m), 3.24-3.13 (2H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.21 (1H, br s).

Ejemplo 35

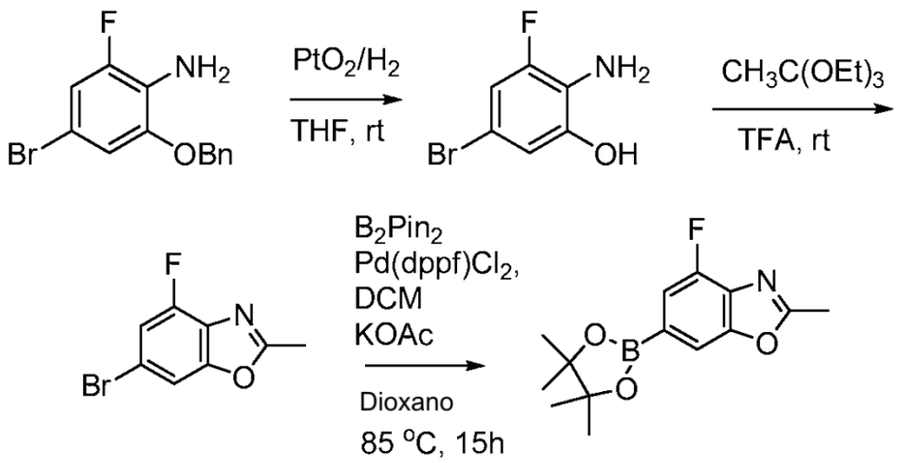
Preparación del Compuesto 249



Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 23, la 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4*H*-quinolizin-4-ona (30 mg, 0.083 mmoles), el triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0.25 mmoles) y la solución acuosa de formaldehido (30%, 14 µL, 0.166 mmoles) en metanol al 10% en diclorometano (1.0 mL) dieron el compuesto del título (26 mg, 83%). M.P. 194-196°C; MS *m/z* 377.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.03 (1H, s), 7.51-7.44 (2H, m), 7.29 (1H, dd, *J*= 8.5, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J*= 1.9 Hz), 6.98 (1H, *J*= 8.2 Hz), 6.87-6.82 (2H, m), 6.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.06-2.97 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.65 (3H, s).

Ejemplo 36

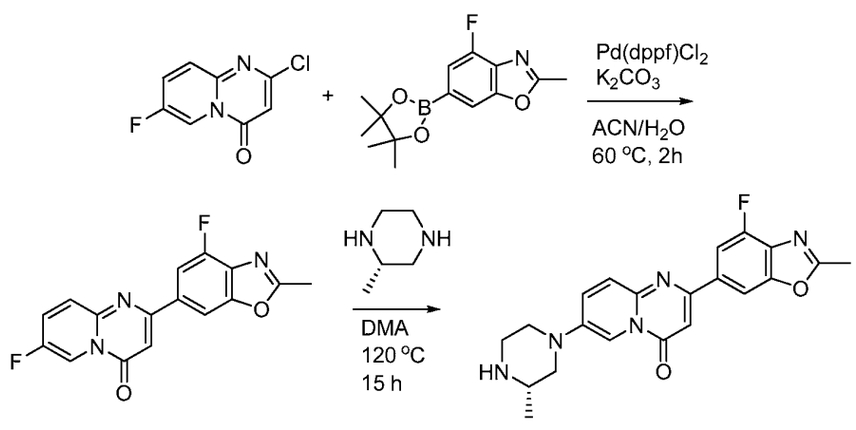
Preparación del Compuesto 306



Parte 1, Etapa A: A una solución de la 2-(benziloxi)-4-bromo-6-fluoroanilina (3.74 g, 12.6 mmoles) en THF (25 mL), se preparó a partir de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno en 3 etapas de acuerdo con los procedimientos conocidos (WO2007/067612), se agregó PtO_2 (0.23 g, 1.0 mmoles). Después de agitar bajo hidrógeno (1 atm, globo) a temperatura ambiente durante 23 horas, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol como un sólido café, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 206.1 $[M+H]^+$, 208.0 $[M+2+H]^+$.

Parte 1, Etapa B: A una solución del 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol sin purificar de la Etapa A en 1,1,1-trietoxietano (10 mL) se agregó TFA (0.96 mL, 12.6 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la mezcla se neutralizó con Na_2CO_3 y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía con CH_2Cl_2 para dar 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol como un sólido marrón (2.531 g, 88%). MS *m/z* 230.0 $[M+H]^+$, 232.1 $[M+2+H]^+$.

Parte 1, Etapa C: Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol (2.531 g, 11.0 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2,-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.087 g,



12.2 mmoles), KOAc (3.25 g, 33.2 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (449 mg, 0.55 mmoles) en dioxano (25 mL) se desgasificó y se calentó bajo N_2 a 85°C. Después de 15 horas, la desaparición indicada de LC-MS del material de partida y los productos como una mezcla de ácido borónico y éster de pinacol borónico en un radio de ~2/l: producto de ácido borónico: MS *m/z* 196.1 $[M+H]^+$; producto de éster borónico pinacol: MS *m/z* 278.2 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se utilizó como en la siguiente etapa.

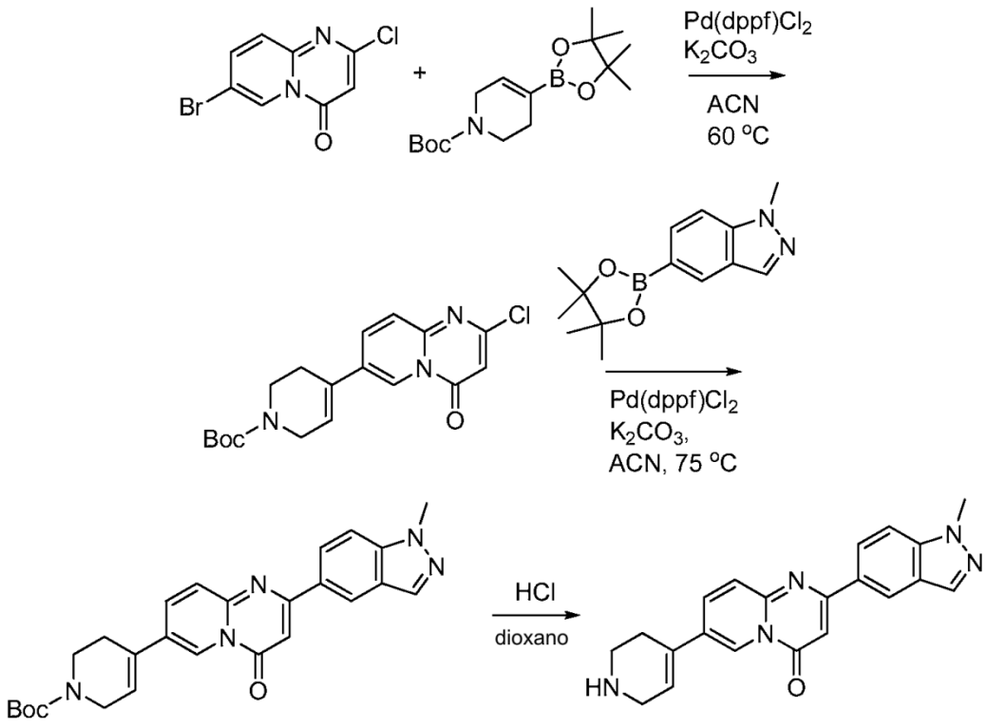
Parte 2, Etapa A: Una mezcla de éster de pinacol borónico sin purificar/ácido borónico de la Parte 1 (~ 4 g, ~ 4 mmoles), 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.792 g, 4.0 mmoles, se preparó en el Ejemplo 14, Parte 1), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (146 mg, 0.20 mmoles), K_2CO_3 (2M, 6.0 mL, 12.0 mmoles), y CH_3CN (12 mL) se desgasificó y después se calentó bajo N_2 a 60°C durante 2.5 horas. Los elementos volátiles se removieron y el residuo se lavó con agua y CH_3CN para dar 7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido grisáceo (1.119 g, 89%). MS *m/z* 314.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 - 9.01 (1H, m), 8.39 - 8.48 (1H, m), 8.11 - 8.20 (2H, m), 7.86 - 7.96 (1H, m), 7.21 - 7.29 (1H, m), 2.69 (3H, s).

Parte 2, Etapa B: Una mezcla de 7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (63 mg, 0.2 mmoles) y (S)-2-metilpiperazina (30 mg, 0.3 mmoles) en DMA (0.5 mL) se calentaron a 120°C durante 15 horas. Los elementos volátiles se removieron y los residuos se sometieron a cromatografía MeOH al (10-15%) en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (26 mg, 33%). M.P. 207-209°C; MS *m/z* 394.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (1H, d,*J*= 1.3 Hz), 8.20 - 8.24 (1H, m), 8.05 - 8.16 (2H, m), 7.71 - 7.77 (1H, m), 7.11 (1H, s), 3.56 - 3.68 (2H, m), 2.98 - 3.06 (1H, m), 2.78 - 2.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.62 - 2.68 (1H, m), 2.27 - 2.34 (1H, m), 1.06 (3H, d, *J*= 6.3 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 36 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 37

Preparación del Compuesto 443



Etapa A: Una mezcla de 7-bromo-2(3,4-dimethoxifenil)4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (516 mg, 2.0 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (740 mg, 2.4 mmoles), carbonato de potasio (828 mg, 6.0 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (144 mg, 0.2 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se desgasificaron y después se calentaron bajo N_2 a 60°C durante la noche. Los elementos volátiles se removieron y los residuos se sometieron a cromatografía ($EtOAc/CH_2Cl_2$ al 30%) para dar 4(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo (579 mg, 80%). MS *m/z* 362.8 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se agregó al producto de la Etapa A (400 mg, 1.1 mmoles). 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (220 mg, 1.2 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0.05 mmoles), carbonato de potasio (455 mg, 3.3 mmoles) y CH_3CN (2 mL). La mezcla se desgasificó y después se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se lavó con agua y CH_3CN. Los elementos volátiles se removieron y los residuos se sometieron a cromatografía con MeOH al 0-2% en CH_2Cl_2 para dar 4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-

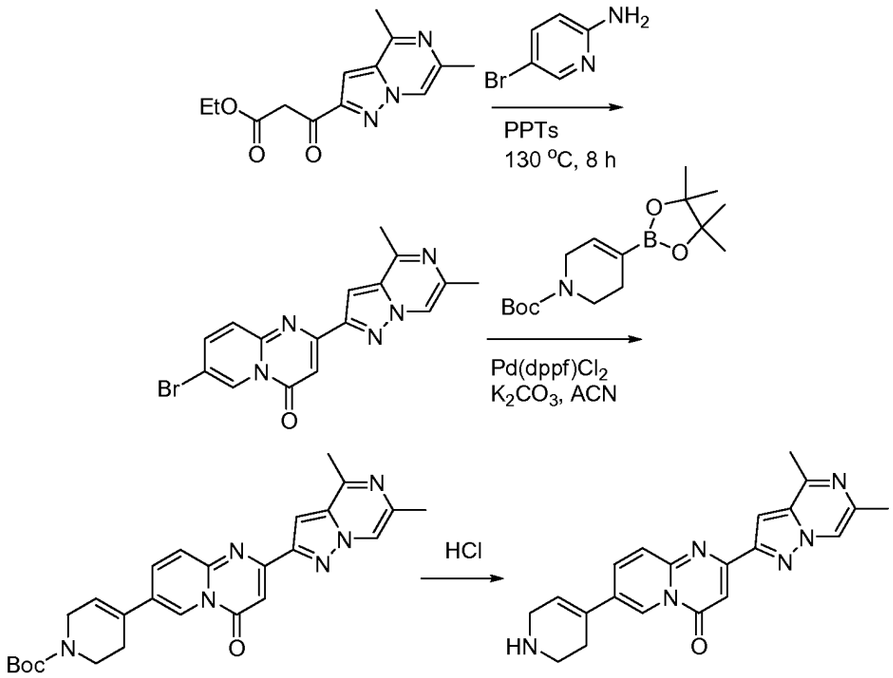
dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanquecino (327 mg, 65%). MS *m/z* 458.5 $[M+H]^+$.

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa D, el producto anterior de la Etapa B (327 mg, 0.72 mmoles) y HCl en dioxano (4 M, 5 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanquecino (194 mg, 76%). M.P. 200-203°C; MS m/z 358.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.80 (d,*J*= 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d,*J*= 1.6 Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.22 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d,*J*= 1.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 37 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 38

Preparación del Compuesto 342



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 9, Etapa G, la 2-amino-5-bromo-piridina (415 mg, 2.4 mmoles), el 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (520 mg, 2.0 mmoles) y los PPT (25 mg, 0.1 mmol) para dar 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (498 mg, 67%). MS *m/z* 370.2 $[M+H]^+$, 372.2 $[M+2+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.99 - 9.09 (1H, m), 8.53 - 8.62 (1H, m), 8.08 - 8.18 (1H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m), 7.55 - 7.63 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.44 (3H, s).

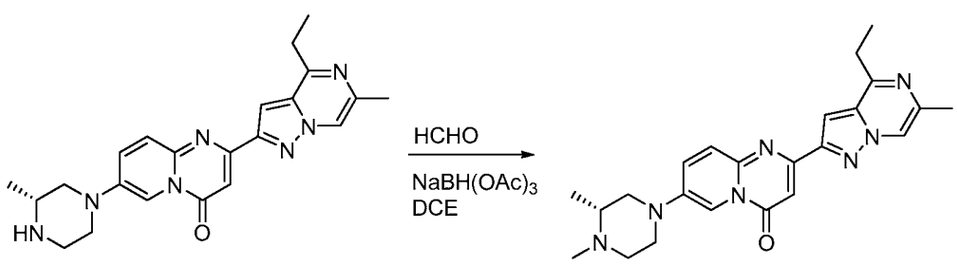
Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa C, la 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (498 mg, 1.3 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (482 mg, 1.56 mmoles), carbonato de potasio (538 mg, 3.9 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (95 mg, 0.13 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) para dar el 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanquecino (0.57 g, 84%). MS *m/z* 473.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 - 8.89 (1H, m), 8.53 - 8.61 (1H, m), 8.23 - 8.32 (1H, m), 7.71 - 7.79 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 4.03 - 4.14 (2H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.53 - 2.58 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.44 (9H, s).

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa D, el 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo, HCl (2 mL, 4N en dioxano) en CH_2Cl_2 (4 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (234 mg, 84%). M.P. 207-210°C; MS *m/z* 373.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (1H, s), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.27 - 8.32 (1H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 6.57 - 6.65 (1H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 2.93 -2.98 (2H, m), 2.72 - 2.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.39 (3H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 38 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 39

Preparación del Compuesto 629

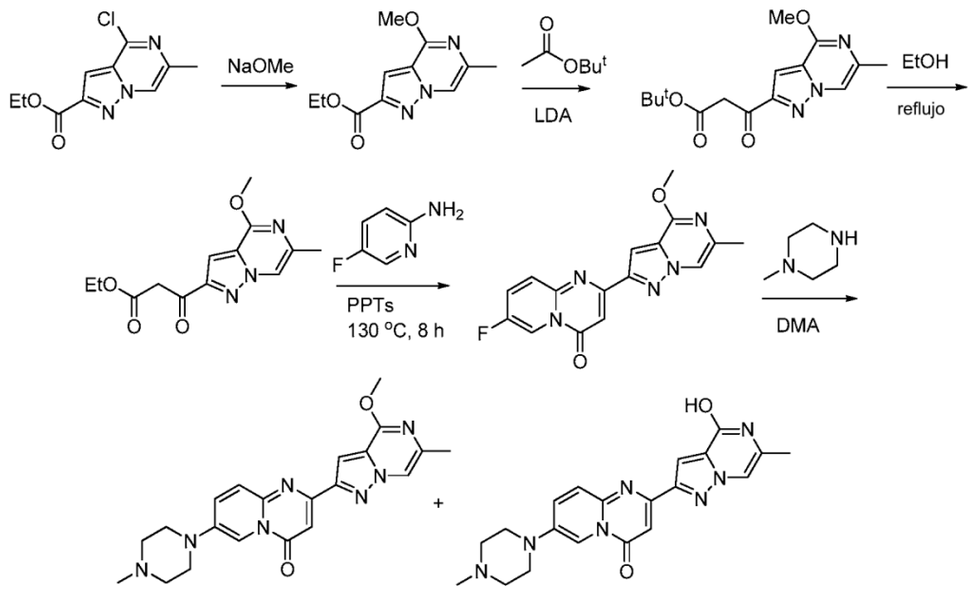


Una mezcla de (R)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(3-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (48 mg, 0.12 mmoles, preparado de acuerdo con el Ejemplo 9), formaldehido (0.039 ml, 0.48 mmoles, 37% en agua) y triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0.24 mmoles) se agitó en diclorometano (1 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Los elementos orgánicos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía con MeOH/CH_2Cl_2 al 0-5% para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, 90%). M.P. 257-259°C; MS *m/z* 418.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (1H, s), 8.25 - 8.26 (1H, m), 8.12 - 8.14 (1H, m), 7.72 - 7.74 (1H, m), 7.55 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.84 - 2.89 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m, oscurecido por DMSO-d_6), 2.45 (3H, s), 2.29 - 2.31 (1H, m),2.24 (3H, s), 1.33 (3H, t, *J* =7.6 Hz), 1.91 (3H, d, *J*=6.2 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 39 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 40

Preparación del Compuesto 625 y el Compuesto 626



Etapa A: Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (2.39 g, 10 mmoles, se preparó en el Ejemplo 9, Etapa C) y metóxido de sodio (60 mL, 30 mmoles, 0.5 M en MeOH) se agitó a 30°C durante 1 hora. La mezcla se concentró para remover la mayoría de metanol, diluido con agua y se neutralizó con HCl 6 N. Un sólido blanco se precipitó y se filtró, se lavó con agua y CH_3CN, y se secó para dar 4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1.387 g, 62%).

MS *m/z* 222.2 $[M\text{-}CH_3+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 9, Etapa E, el acetato de ter-butilo (1.6 mL, 12.3 mmoles), LDA (10.2 mL, 15.4 mmoles, 1.5 M en THF) y 4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (1.387 g, 6.2 mmoles) para dar 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de ter-butilo como un aceite (1.35 g, 72%). MS *m/z* 306.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (1H, s), 7.27 (1H, s) 4.05 (3H, s), 4.01 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.38 (9H, s).

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 9, Etapa F, el 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de ter-butilo (1.35 g, 4.43 mmoles) y EtOH (10 mL) para dar 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-

oxopropanoato de etilo como un sólido amarillento, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 278.3 $[M+H]^+$.

Etapa D: Se calentó a 130°C una mezcla de 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (~4.43 mmoles), 2-amino-5-fluoro-piridina (0.596 g, 5.3 mmoles), los PPT (100 mg, 0.4 mmoles) y ortosilicato de tetraetilo (1.0 mL, 4.43 mmoles) en m-xileno (2.2 mL). Después de 15 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con CH_2Cl_2 para dar 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (1.015 g, 70%). MS *m/z* 326.3 $[M+H]^+$.

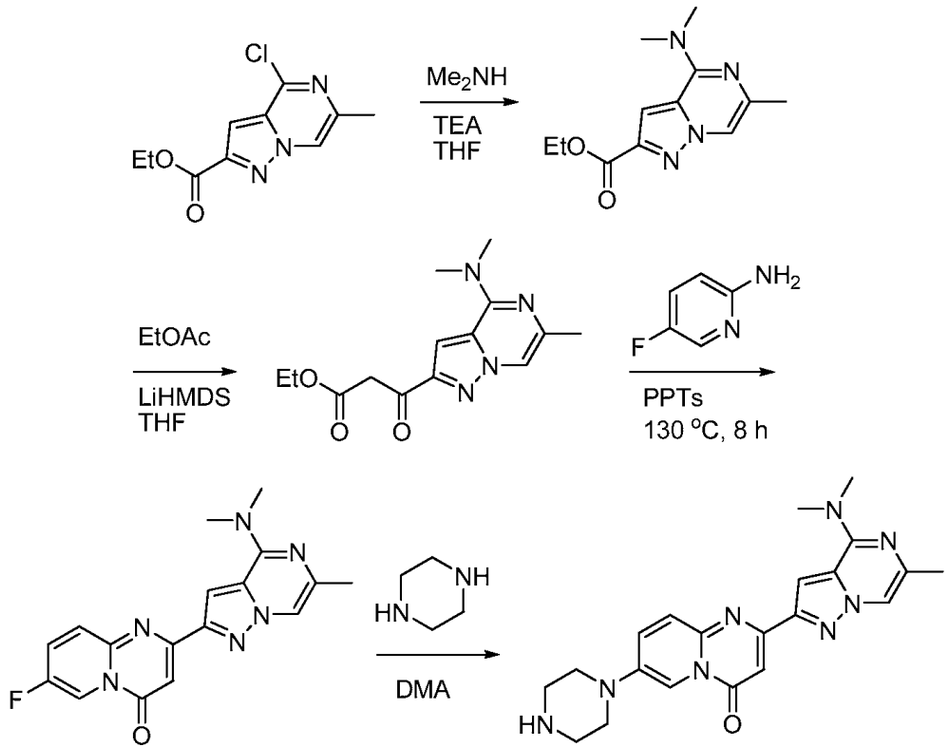
Etapa E: Se calentó a 130°C una mezcla de 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (98 mg, 0.30 mmoles) y N-metil-piperazina (150 mg, 1.5 mmoles) en DMA (0.6 mL). Después de 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía con MeOH/CH_2Cl_2 al 5% y NH3 3.5 N al 10% en MeOH/CH_2Cl_2 para dar el Compuesto 625 (12 mg, 10%) y el Compuesto 626 (8.5 mg, 7%), cada uno como sólidos amarillos.

Compuesto 625: M.P. 242-244°C; MS *m/z* 406.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.38 (1H, m), 8.24 - 8.30 (1H, m), 8.09 - 8.15 (1H, m), 7.70 - 7.74 (1H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 6.92 - 6.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.21 - 3.29 (4H, m), 2.5 (4H, m, oscurecido por DMSO-d_6), 2.37 (3H, s), 2.26 (3H, s).

Compuesto 626: M.P. 280-283°C; MS *m/z* 392.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4 (1H, s), 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.09 - 8.14 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.48 (1H, s), 6.88 (1H, s), 3.22 - 3.29 (4H, m), 2.51 - 2.56 (4H, m), 2.24 - 2.30 (3H, s), 2.15 (3H, s).

Ejemplo 41

Preparación del Compuesto 688



Etapa A: Se calentó a 60°C una mezcla de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (0.956 g, 4 mmoles, se preparó en el Ejemplo 9, Etapa C), dimetilamina (2.1 mL, 4.2 mmoles, 2.0 M en THF) y Et_3N (0.84 mL, 6.0 mmoles). Después de 15 horas, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino (0.99 g, 99%). MS *m/z* 249.3 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se agregó LiHMDS (11.1 mL, 10 mmoles, 0.9 M en THF) a una solución de 4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (0.99 g, 4.0 mmoles) y EtOAc (1.95 mL, 20 mmoles) en THF (30 mL) a -20°C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos se concentraron y se sometieron a cromatografía con MeOH/DCM al 2% para dar 3-(4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo como un aceite amarillo pálido (0.48 g, 40%). MS *m/z* 291.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (1H, s), 7.05 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.96 (2H, q, *J*= 7.0 Hz), 3.28 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz)

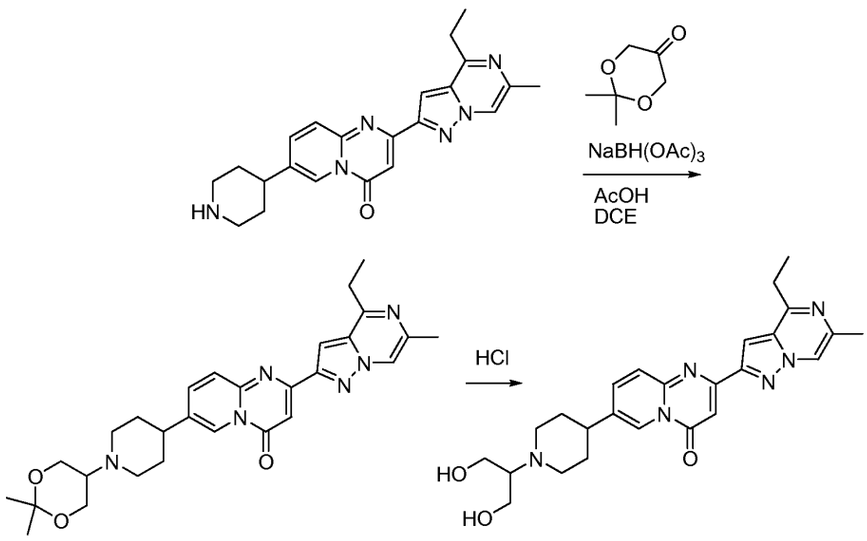
Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 40, Etapa D, el 3-(4-

(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0.48 g, 1.6 mmoles), 2-amino-5-fluoro-piridina (179 mg, 1.6 mmoles), los PPT (40 mg, 0.16 mmoles) y ortosilicato de tetraetilo (0.36 mL, 1.6 mmoles) en m-xileno (0.8 mL) para dar 2-(4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (0.39 g, 72%). MS *m/z* 339.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 9.00 (1H, m), 8.06 - 8.18 (1H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 7.85 - 7.91 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.98 - 7.08 (1H, m), 3.36 (6H, s), 2.25 (3H, s).

Etapa D: Se calentó a 150°C una mezcla de 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0.15 mmoles) y piperazina (86 mg, 1.0 mmoles) en DMA (0.5 mL). Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con CH_3CN para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 98%). M.P. 245-248°C; MS *m/z* 405.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.28 (1H, m), 8.06 - 8.11 (1H, m), 7.89 - 7.92 (1H, m), 7.69 - 7.75 (1H, m), 7.50 - 7.55 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.35 (6H, s), 3.12 - 3.19 (4H, m), 2.87 - 2.92 (4H, m), 2.80 (1H, s), 2.24 (3H, s).

Ejemplo 42

Preparación del Compuesto 694



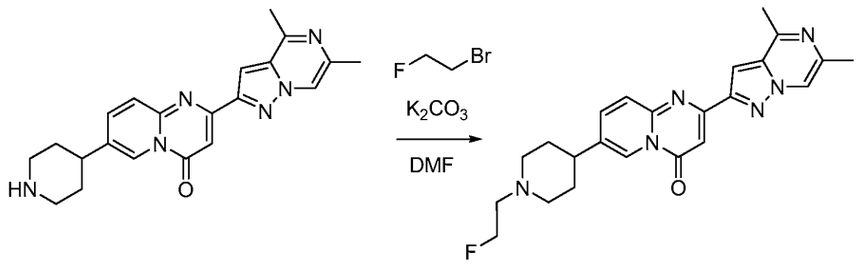
Etapa A: Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.5 mmoles) y 1 gota de AcOH a una mezcla de 2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona (78 mg, 0.2 mmoles, preparada de acuerdo con el procedimiento en los Ejemplos 38 y 24) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (72 mg, 0.5 mmoles, 90% de grado técnico) en dicloroetano (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió bruscamente con $NaHCO_3$, se extrajo con CH_2Cl_2, se concentró y se sometieron a cromatografía (2-MeOH/CH_2Cl_2 al 2-5%) para dar la 7-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanco (70 mg, 70%). MS *m/z* 503.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 - 8.82 (1H, m), 8.54 -8.61 (1H, m), 8.00 - 8.10 (1H, m), 7.72 - 7.79 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 3.86 - 3.95 (2H, m), 3.71 - 3.81 (2H, m), 3.06 - 3.15 (2H, m), 3.00 - 3.06 (2H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.28 - 2.38 (2H, m), 1.82 - 1.90 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.32 - 1.37 (6H, m), 1.27 (3H, s).

Etapa B: Se agregó HCl (1.3 mL, 2.6 mmoles, 2 N) a una mezcla de 7-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0.1 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la mezcla se trató con exceso de NH_3 7N en MeOH, se concentró y se sometió a cromatografía (NH_3 2.5 N al 10% en MeOH/CH_2O_2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (45 mg, 97%). M.P. 228-230°C; MS *m/z* 463.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.84 (1H, m), 8.54 - 8.61 (1H, m), 8.02 - 8.10 (1H, m), 7.90 -7.94 (1H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 4.21 - 4.31 (2H, m), 3.42 - 3.59 (4H, m), 3.10 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.89 - 3.00 (2H, m), 2.70-2.72 (1H, m), 2.57 - 2.62 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.63 - 1.75 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J*= 7.5 Hz).

Ejemplo 43

Preparación del Compuesto 662



Una mezcla de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

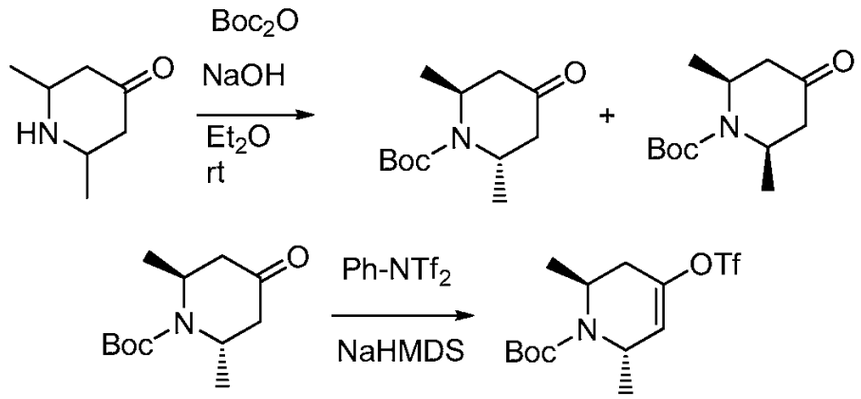
(56 mg, 0.15 mmoles, se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 24), 1-bromo-2-fluoroetano

(23 mg, 0.18 mmoles) y K_2CO_3 (23 mg, 0.18 mmoles) en DMF (1 mL) se calentó a 80°C. Después de 7 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía (MeOH/CH_2Cl_2 al 5%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (29 mg, 44%). M.P. 197-199°C; MS *m/z* 421.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 - 8.85 (1H, m), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.05 - 8.11 (1H, m), 7.73 - 7.80 (1H, m), 7.57 - 7.62 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.59 - 4.65 (1H, m), 4.48 - 4.55 (1H, m), 3.01 - 3.07 (2H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.68 - 2.72 (1H, m), 2.62 - 2.67 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.12 - 2.21 (2H, m), 1.85-1.88 (2H,m), 1.70-1.88 (2H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 43 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

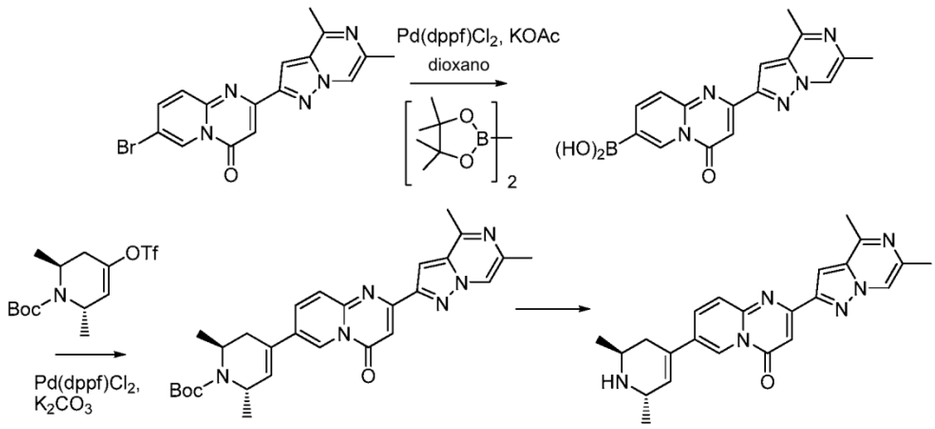
Ejemplo 44

Preparación del Compuesto 798



Parte 1, Etapa A: Se agregó NaOH (11 mL, 11 mmoles, 1 N en agua) a una solución de 2,6-dimetilpiperidin-4-ona (1.27 g, 10 mmoles, una mezcla de isómeros trans/cis en un radio de ~1.5/1) y dicarbonato de di-ter-butilo (2.40 g, 11 mmoles) en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 36 horas, la mezcla se extrajo con éter. Los elementos orgánicos se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc/Hexanos al 5-30%) para dar una mezcla de 2,6-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo como una mezcla de Tran/cis en un radio de ~1.2/1 (1.99 g, 87%, de aceite transparente). Después de reposar durante la noche, un precipitado sólido del aceite, el cual se filtró y se lavó con éter para dar el trans-2,6-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.376 g, 16%)(trans al 95% por ^{1}H NMR). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 - 4.45 (2H, m), 2.80 - 2.90 (2H, m), 2.33 - 2.44 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.26 (6H, d,*J*= 6.9 Hz). El ^{1}H NMR es consistente con aquel del trans-isómero en una mezcla de cis y trans-isómeros (US200839454, JOC, 1993, 58, 1109-1117).

Parte 1, Etapa B: A una solución de *trans*-2,6-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (266 mg, 1.17 mmoles) en THF (7 mL) a -78°C se agregó NaHMDS. Después de 1 hora, se agregó N-Fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (0.50 g, 1.4 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió bruscamente con NH_4Cl saturado y se extrajo con éter. Los elementos orgánicos se concentraron y se sometieron a cromatografía con 1% de EtOAc/Hexanos para dar ter-butil-trans-2,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (0.415 g, 98%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 - 5.85 (1H, m), 4.29 - 4.44 (2H, m), 2.81 - 2.90 (1H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.37 (3H, d, *J*= 6.6 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz).



Parte 2, Etapa A: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, Parte 2, la 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.74 g, 2.0 mmoles, se preparó en el Ejemplo 38, Etapa A), KOAc (590 mg, 6.0 mmoles), bis(pincolato)diboron (560 mg, 2.2 mmoles), y Pd(dppf)CH_2Cl_2 (82 mg, 0.1 mmol) en dioxano (6 mL) proporcionaron ácido 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il borónico. El intermediario sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z* 336.3 $[M+H]^+$.

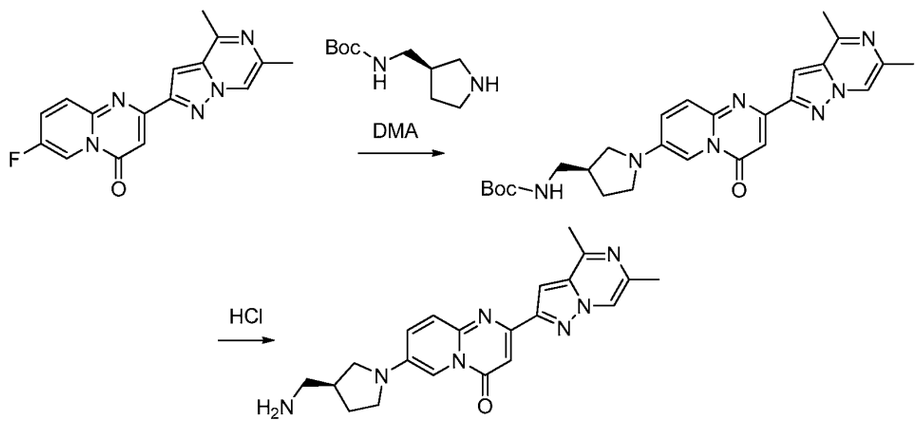
Parte 2, Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, el ácido 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il borónico (~2 mmoles), ter-butil-trans-2,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-l(2H)-carboxilato (0.415 g, 1.15 mmoles), carbonato de potasio (3.5 mL, 2.0M) y Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (82 mg, 0.1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) proporcionaron 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-trans-2,6-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo (0.5 g, 87%). MS *m/z* 501.4 $[M+H]^+$.

Parte 2, Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 38, Etapa C, el 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-trans-2,6-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 0.1 mmol) y HCl en dioxano (4 M, 0.5 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, 62%). M.P. 228-231°C; MS m/z 401.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 - 8.82 (1H, m), 8.54 - 8.58 (1H, m), 8.25 - 8.32 (1H, m), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.50 - 6.58 (1H, m), 3.64 -3.75 (1H, m),

3.08 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.41-2.44 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.99 - 2.08 (1H, m), 1.21 (3H, d,*J*=6.6 Hz), 1.16 (3H, d,*J*=6.3 Hz).

Ejemplo 45

Preparación del Compuesto 764



Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 9, Etapa H, la 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (618 mg, 2.0 mmoles), el pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de (R)-ter-butilo (481 mg, 2.4 mmoles) y DMA (2.0 mL) proporcionaron (1-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-ter-butilo (0.90 g, 92%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 490.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.59 (1H, m), 7.97 - 8.03 (1H, m), 7.72 - 7.82 (2H, m), 7.48 - 7.57 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 6.87 - 6.94 (1H, m), 3.41 - 3.50 (2H, m), 3.35 - 3.41 (1H, m), 2.97 - 3.16 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.47-2.51 (1H, m, oscurecido por DMSO- d_6), 2.43 (3H, s), 2.04 - 2.16 (1H, m), 1.71 - 1.83 (1H, m), 1.39 (9H, s).

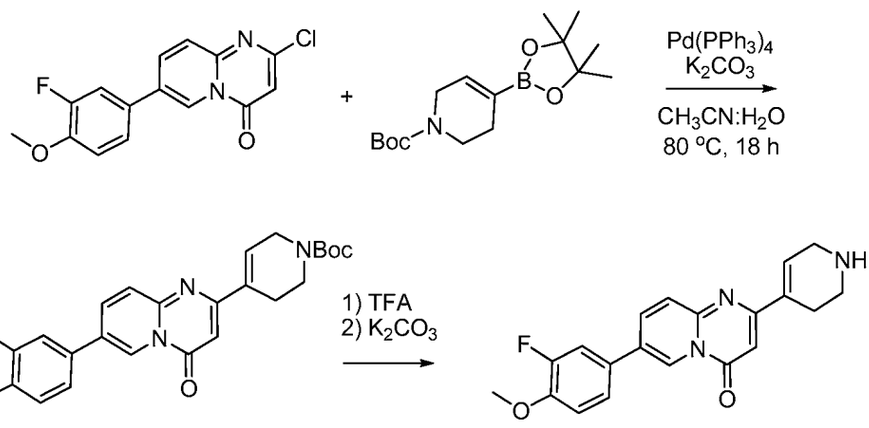
Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 38, Etapa C, (1-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (S)-ter-butilo (0.39 g, 0.8 mmoles), HCl (2.0 mL, 4 M en dioxano) y CH_2Cl_2 (10 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido amarillo (0.19 g, 62%). M.P. 244-246°C; MS *m/z* 390.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.57 (1H, m), 7.96 - 8.03 (1H, m), 7.73 - 7.80 (2H, m), 7.52 (1H, s), 6.90 (1H, s), 3.42 - 3.50 (2H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.59 - 2.70 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.34 - 2.42 (1H, m), 2.09 - 2.16

(1H, m), 1.73 -1.82 (1H,m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 45 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 46

Preparación del Compuesto 294



Etapa A: la 2-cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (182 mg, 0.6 mmoles), preparado de acuerdo con el Ejemplo 30, Etapa A, se combinó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (222 mg, 0.72 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (67 mg, 0.06 mmoles), CH_3CN (2 mL) y K_2CO_3 acuoso (1 M, 2 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, proporcionando 4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un producto sin purificar que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

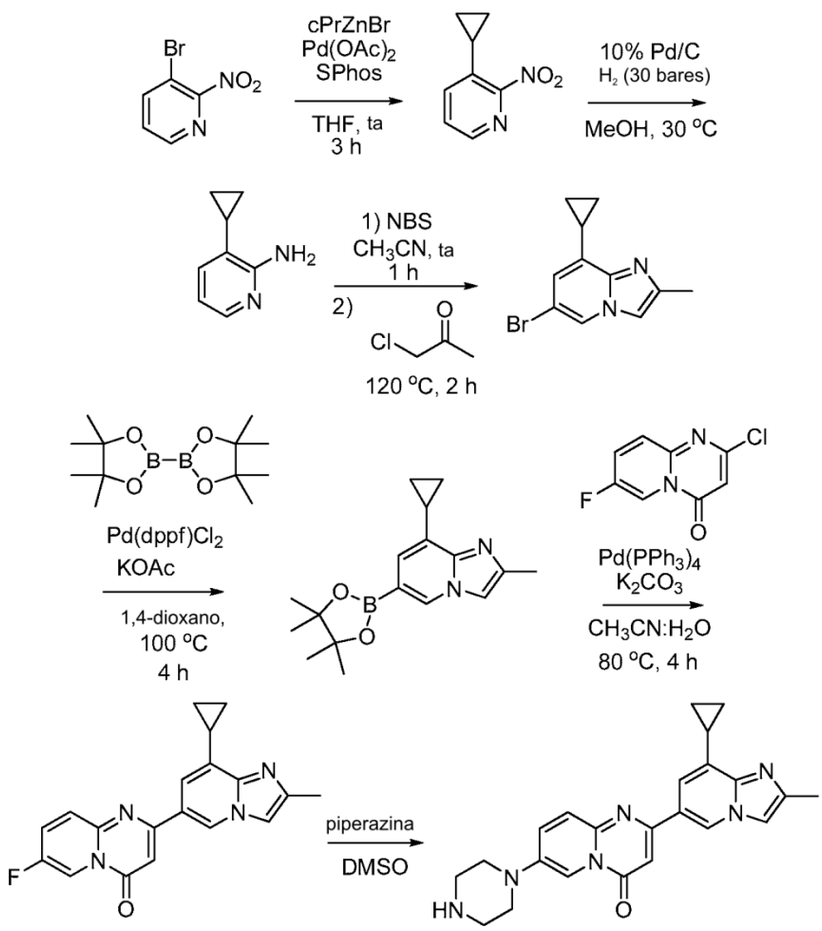
Etapa B: se disolvió en TFA (2 mL) el 4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo de la Etapa A. Después de 10 minutos, se removieron los elementos volátiles con una corriente de nitrógeno. El residuo se dividió en CH_2Cl_2 y K_2CO_3 acuoso (1M). La capa orgánica se cargó en sílice, eluyendo con MeOH al 0-10% (NH_3 al 3%) en CH_2Cl_2, proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (150 mg, 72%). M.P. 188-192°C; MS *m/z* 352.1 $[M+H]^+$;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 2.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.63 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, m), 6.44 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.46 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.39 (2H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 46 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 47

Preparación del Compuesto 714



Etapa A: Se disolvió 3-Bromo-2-nitropiridina (2.0g, 10 mmoles) en THF (20 mL). Se agregó a la mezcla 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (205 mg, 0.5 mmoles) y acetato de paladio (II) (113 mg, 0.5 mmoles). Se agregó a la mezcla bromuro de ciclopropilzinc (15 mmoles, 0.5 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en sílice,

eluyendo con EtOAc al 0-5% en CH_2Cl_2 para proporcionar 3-ciclopropil-2-nitropiridina (1.1 g, 67%) como un sólido blanco. MS *m/z* 165.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se disolvió 3-Ciclopropil-2-nitropiridina (1.1 g, 6.7 mmoles) en MeOH (150 mL). La solución se pasó sobre un cartucho que contiene Pd/C al a10% bajo H_2 (30 bares) a 30°C. La solución se concentró dejando 3-ciclopropil-2-aminopiridina (898 mg, quant.) como aceite incoloro. MS *m/z* 135.1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 16, Etapa A, la 3-ciclopropil-2-aminopiridina (898 mg, 6.7 mmoles), N-bromosuccinimida (1.3 g, 7.4 mmoles), CH_3CN (15 mL) y cloroacetona (0.81 mL, 10 mmoles) proporcionaron 6-bromo-8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina como un polvo marrón (255 mg, 15%). MS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$, 253.1 $[M+2+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2, la 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (255 mg, 1.0 mmoles), el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (380 mg, 1.5 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)
(41 mg, 0.05 mmoles) y acetato de potasio (196 mg, 2 mmoles) proporcionaron 8-ciclopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, el producto sin purificar de 8-ciclopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina de la Etapa D y 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1 mmoles, se preparó en el Ejemplo 14, Parte 1, Etapa B), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (112 mg, 0.1 mmol), CH_3CN (4 mL) y K_2CO_3 acuoso (1M, 4 mL) proporcionaron 2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo marrón (330 mg, 99%). MS *m/z* 335.2 $[M+H]^+$.

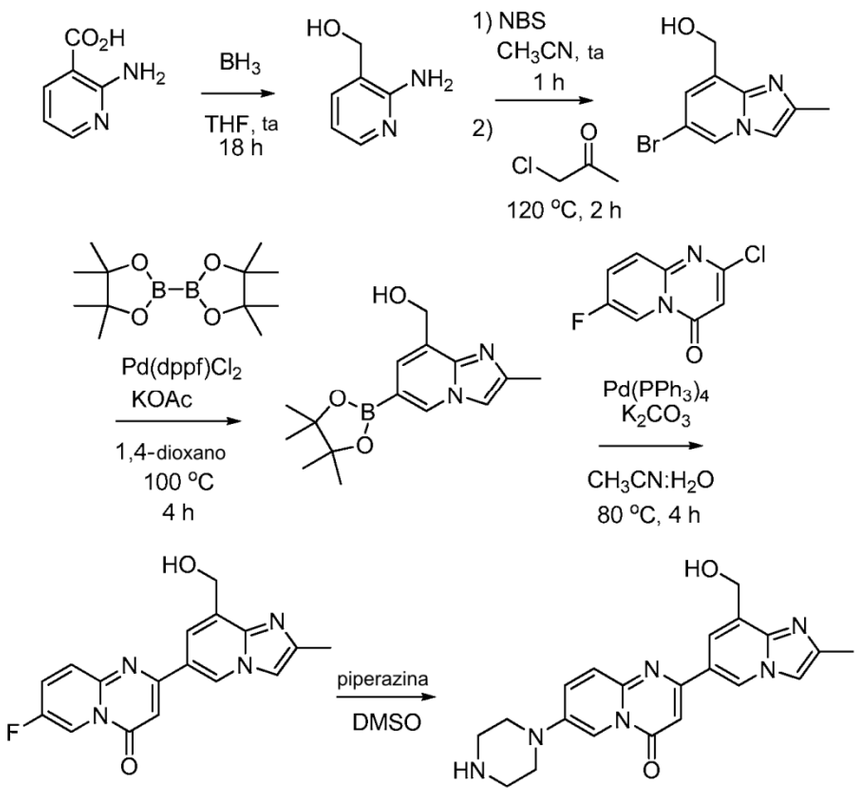
Etapa F: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa B, la 2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0.15 mmoles) y piperazina (65 mg, 0.75 mmoles) proporcionó el compuesto del título como un polvo marrón (38 mg, 63%). M.P. 274-277°C; MS *m/z* 401.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 8 9.14 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.21 (1H, d,

J = 2.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.43 (1H, m), 6.99 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.48 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.35 (1H, br s), 1.13 (2H, m), 1.04 (2H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 47 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 48

Preparación del Compuesto 674



Etapa A: Se suspendió el ácido 2-Aminonicotínico (4.8 g, 35 mmoles) en THF (100 mL). Se agregó a la mezcla el complejo de THF de borano (40 mmoles, 1 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de reactivo se enfrió bruscamente por la adición de hidróxido de potasio acuoso (2 M, 15 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se recolectó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2 para proporcionar (2-aminopiridin-3-il)metanol (1.0 g, 23%) como un sólido blanco. MS *m/z* 125.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 16, Etapa A, (2-

aminopiridin-3-il)metanol (1.0 g, 8 mmoles), N-bromosuccinimida (1.57 g, 8.8 mmoles), CH_3CN (16 mL) y cloroacetona (0.81 mL, 10 mmoles) proporcionaron (6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol como un polvo marrón (82 mg, 4%). MS *m/z* 241.1 $[M+H]^+$, 243.1 $[M+2+H]^+$.

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2, el 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (85 mg, 0.35 mmoles), el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (133 mg, 0.53 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)

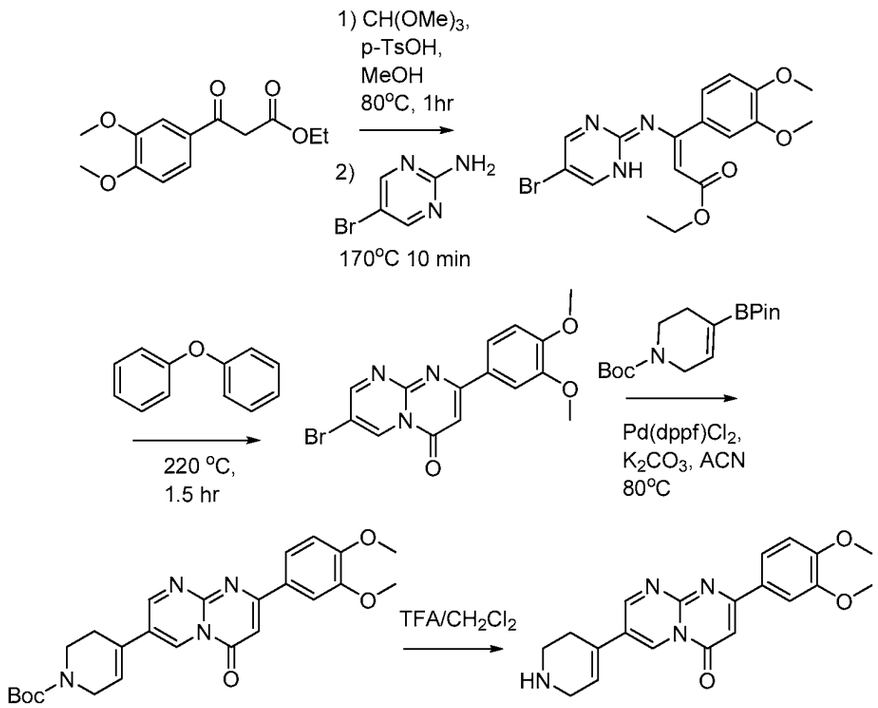
(30 mg, 0.035 mmoles) y acetato de potasio (69 mg, 0.7 mmoles) proporcionaron (2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol. El producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, el producto sin purificar de (2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol de la Etapa C y 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.35 mmoles, se preparó en el Ejemplo 14, Parte 1, Etapa B, tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (39 mg, 0.035 mmoles), CH_3CN (2 mL) y K_2CO_3 acuoso (1 M, 2 mL) proporcionaron 7-fluoro-2-(8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un polvo marrón (100 mg, 88%). MS *m/z* 325.2 $[M+H]^+$.

Etapa E: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa B, la 7-fluoro-2-(8-(hidroximetil)-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona (120 mg, 0.15 mmoles) y piperazina (65 mg, 0.75 mmoles) proporcionaron el compuesto del título como un polvo marrón (120 mg, 99%). M.P. >320°C; MS *m/z* 391.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 9.23 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.6 Hz), 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.87 (1H, s), 4.86 (2H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (3H, s).

Ejemplo 49

Preparación del Compuesto 353



Etapa A: Se disolvió 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato (907 mg, 3.6 mmoles) de etilo en metanol (2 mL). Se agregó monohidrato de ácido p-toluensulfónico (34.2 mg, 0.18 mmoles) a la solución, seguido por trimetilortoformiato (0.59 mL, 5.4 mmoles). La solución se agitó a 80°C durante 1 hora. Se removieron los elementos volátiles con una corriente de nitrógeno. Al material sin purificar se agregó 5-bromopirimidin-2-amina (550 mg, 3.1 mmoles) y éter de difenilo (2 mL). La mezcla se calentó a 170°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna de sílice instantánea (Hexanos/CH_2Cl_2 al 33%) para dar etil-3-(-5-bromopirimidin-2(1H)-ilidenamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato como un sólido amarillo. MS *m/z* 408.0 $[M+H]^+$, 410.0 $[M+2+H]^+$.

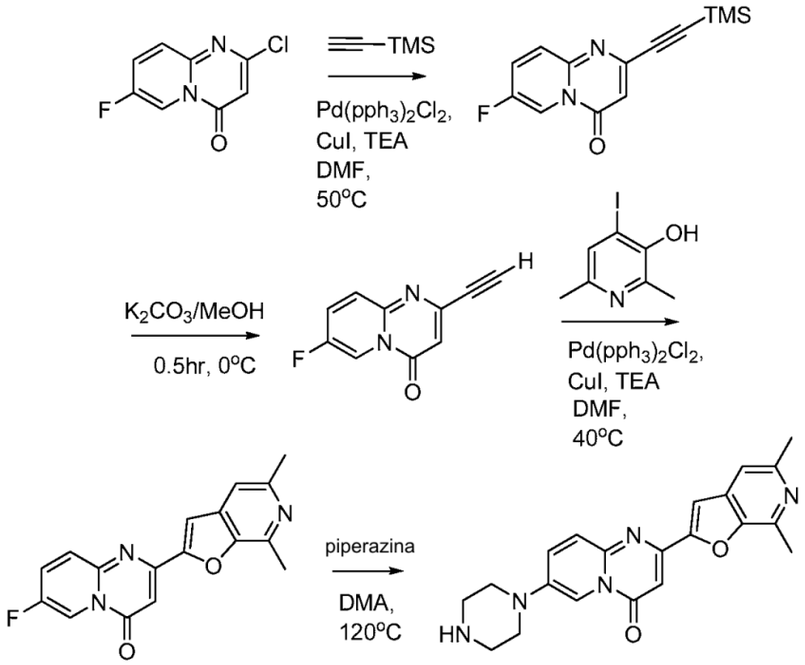
Etapa B: Se agregó éter de difenilo (2 mL) a etil-3-(-5-bromopirimidin-2(1H)-ilidenamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato. La reacción se calentó a 220°C durante 1.5 horas. La mezcla se purificó por cromatografía (CH_2Cl_2 al 100%) para proporcionar 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (314 mg, 28% durante 2 etapas) como un sólido amarillo. MS *m/z* 361.9 $[M+H]^+$, 363.9 $[M+2+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.20 (1H, d,*J* = 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, *J*= 8.5 Hz, 2.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.11 (1H, d,*J*= 8.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s).

Etapa C: Una mezcla de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (53.7 mg, 0.15 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (50.5 mg, 0.016 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg, 0.015 mmoles), K_2CO_3 (62.2 mg, 0.45 mmoles), y ACN (1 mL) se desgasificó y después se calentó bajo N_2 a 80°C durante la noche. Los elementos volátiles se removieron y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS *m/z* 465.4 $[M+H]^+$.

Etapa D: una solución de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo en CH_2Cl_2/TFA (0.5 mL/0.5 mL) se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de que la mayoría de TFA y CH_2Cl_2 se removieron por evaporación giratoria, $NaHCO_3$ enfriado con hielo se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se sometió a cromatografía ($MeOH/CH_2Cl_2$ al 5%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS *m/z* 365.1 $[M+H^+]$.

Ejemplo 50

Preparación del Compuesto 486



Etapa A: Una mezcla de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(995 mg, 5 mmoles, se preparó en el Ejemplo 14, Parte 1), CuI (19.0 mg, 0.1 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (70.2 mg, 0.1 mmol), etiniltrimetilsilano (2.1 mL, 15 mmoles), trietilamina (2.1 mL, 15 mmoles) en DMF (10 mL) se desgasificó y después se calentó bajo N_2 a 50°C durante la noche. Los elementos volátiles se removieron y la 7-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona sin purificar se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS *m/z* 261.1 [$M+H^+$].

Etapa B: Se agregó carbonato de potasio (1.0 g, 7.5 mmoles) a la solución de la 7-fluoro-2-((trimetilsilil)etinil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona sin purificar en MeOH (33 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. Después de que se removió MeOH por evaporación giratoria, se agregó agua. El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/CH_2Cl_2 al 8%) para dar 2-etinil-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(192.1 mg, 20% por 2 etapas) como un sólido amarillo. MS *m/z* 189.1 [$M+H^+$].

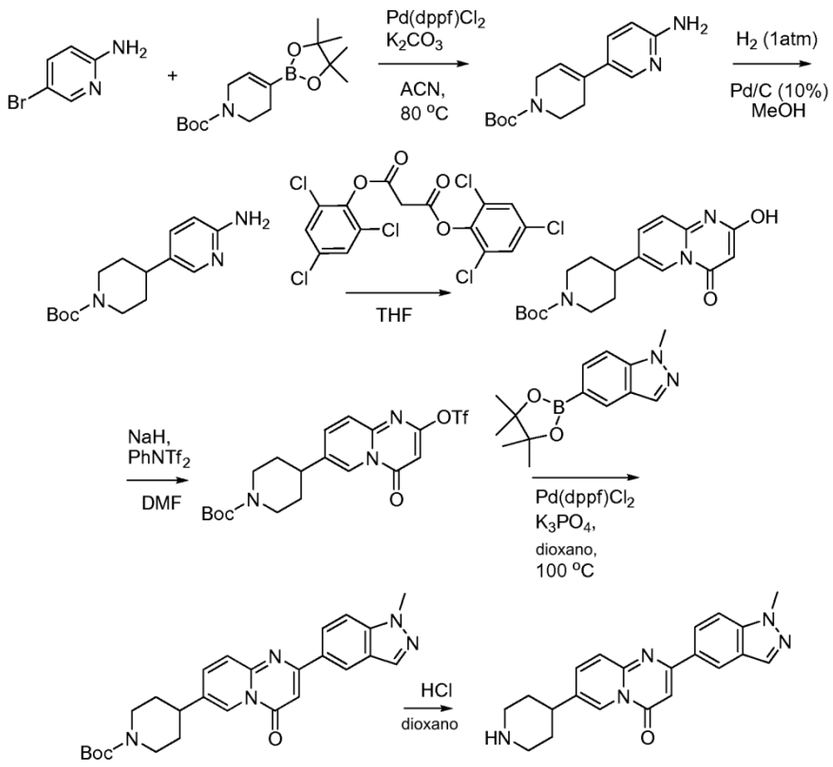
Etapa C: Una mezcla de 2-etinil-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (192.1 mg, 1.0 mmoles), 4-yodo-2,6-dimetilpiridin-3-ol (305.3 mg, 1.2 mmoles), CuI (9.7 mg, 0.05 mmoles), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35.8 mg, 0.05 mmoles), trietilamina (288 µL, 2 mmoles) en DMF (1.7 mL) se desgasificó y después se calentó bajo N_2 a 40°C durante la noche. Después de que se removió la mayoría de DMF, se agregó agua. El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía (EtOAC/CH_2Cl_2 al 14%) para dar 2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (126.3mg, 41%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 310.1 [$M+H^+$].

Etapa D: Se agregó piperazina (64.6 mg, 0.75 mmoles) en una solución de 2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (46.4 mg, 0.15 mmoles) en DMA (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. Después de que se removió la mayoría de DMA, se agregó CH_3CN a la mezcla de reacción, y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 53%). M.P. 198-200°C; MS *m/z* 376.3 [$M+H^+$]; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (1H, d, J= 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, *J*= 9.9 Hz, 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.17 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.07 (1H, s).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 50 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 51

Preparación del Compuesto 603



Etapa A: Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (433 mg, 2.5 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (928 mg, 3.0 mmoles), $PdCl_2$dppf (204 mg, 0.25 mmoles), K_2CO_3 (1.04 g, 7.5 mmoles) en acetonitrilo (8.0 mL) se desgasificó y después se agitó a 80°C durante la noche. Los elementos volátiles se removieron y los residuos se sometieron a cromatografía con MeOH al 7% en CH_2Cl_2 para proporcionar 4-(6-aminopiridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo como un aceite amarillo claro (599 mg, 87%). MS *m/z* 276.3 $[M+H]^+$.

Etapa B: Una solución del producto de la Etapa A (599 mg, 2.2 mmoles) en metanol (10 mL) se hidrogeno utilizando Pd/C (10%, 60 mg) en un agitador Parr (60 psi) durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se evaporó y se sometió a cromatografía con MeOH al 7% en DCM para proporcionar 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite café (600 mg, 99%). MS *m/z* 278.3 $[M+H]^+$.

Etapa C: Una mezcla del producto de la Etapa B (600 mg, 2.2 mmoles) y bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (1.0 g, 2.2 mmoles) en THF (8.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se filtró y el sólido se lavó con DCM. La torta se recolectó y se secó para dar 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanquecino (455 mg, 63%). MS *m/z* 346.4 $[M+H]^+$.

Etapa D: En una solución del producto de la Etapa C (455 mg, 1.3 mmoles) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (60%, 62 mg, 1.6 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se agregó N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (511 mg, 1.4 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso seguido por la purificación con MeOH al 3% en CH_2Cl_2 proporcionó 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido blanquecino (521 mg, 84%).

Etapa E: Una mezcla del producto de la Etapa D (300 mg, 0.62 mmoles), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazole (142 mg, 0.81 mmoles), $PdCl_2$dppf (51 mg, 0.062 mmoles), K_3PO_4 (193 mg, 0.93 mmoles) en dioxano (2.0 mL) se desgasificó y después se agitó a 100°C durante la noche. Los elementos volátiles se removieron y los residuos se sometieron a cromatografía con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 para dar 4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo con algunas impurezas (~ 300 mg), los cuales se utilizaron directamente en la siguiente etapa. MS *m/z* 460.5 $[M+H]^+$.

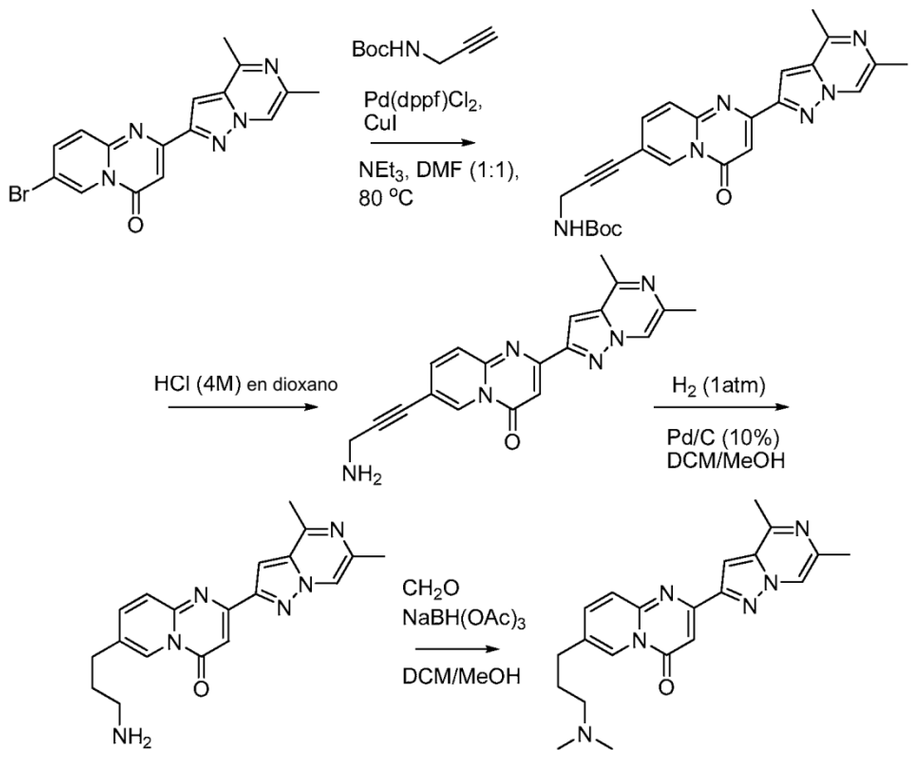
Etapa F: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa D, el producto anterior de la Etapa E (~ 300 mg) y HCl en dioxano (4 M, 5 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (196 mg, 88%, en dos etapas). M.P. 268-270°C; MS m/z 360.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*= 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*= 9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=9Hz, 2H), 7.06 (s, 1H),4.10(s, 3H), 3.06 (d, J= 10 Hz, 2H), 2.84¬2.79 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 1.81 (d, *J*= 10 Hz, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 51 al sustituir los

materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 52

Preparación del Compuesto 769



Etapa A: Se agregó a un horno seco, un frasco lleno de argón 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (270 mg, 0.73 mmoles, se preparó en el Ejemplo 38, Etapa A), CuI (3.4 mg, 5%), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30 mg, 5%), trietilamina (1 mL) y DMF (1 mL). La mezcla del resultado se purgó con argón tres veces y después se agregó una solución de prop-2-inilcarbamato de ter-butilo (0.14 g, 0.88 mmoles) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición del agua, los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua y CH_3CN secuencialmente para proporcionar 3-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)prop-2-inilcarbamato de ter-butilo (260 mg, 80%). MS *m/z* 445.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 22, Etapa D, el producto anterior de la Etapa A (100 mg, 0.23 mmoles) y HCl en dioxano (4 M, 3 mL) proporcionaron 7-(3-aminopropil-inil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanquecino (50 mg, 66%). MS m/z 345.4 $[M+H]^+$.

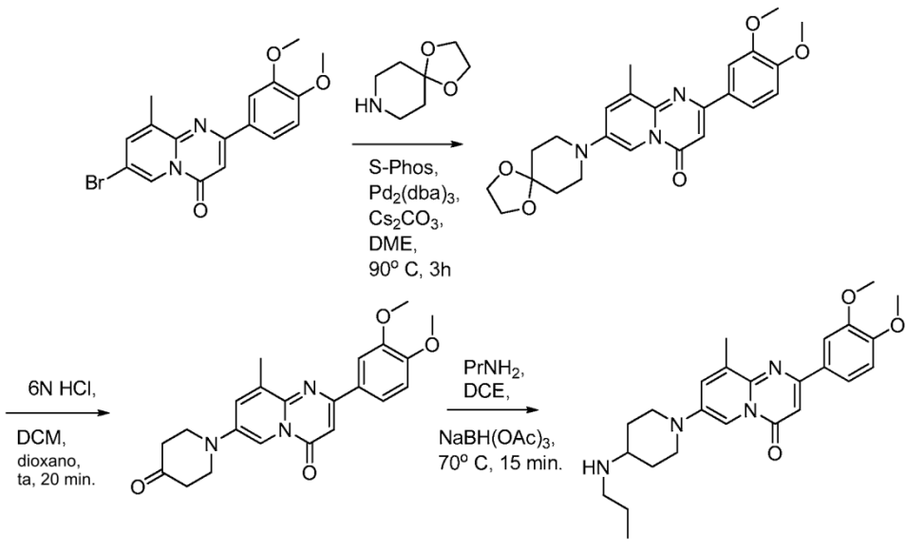
Etapa C: El producto anterior de la Etapa C (50 mg, 0.15 mmoles) se mezcló con Pd/C (10%, 5 mg) en diclorometano/metanol (1:1,2 mL) y se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se concentró y se sometió a cromatografía en una columna de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2/MeOH (85/15) para proporcionar 7-(3-aminopropil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg, 89%). MS *m/z* 349.3 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 23, el producto anterior de la Etapa B (45 mg, 0.13 mmoles), formaldehido (0.05 mL, 37%, ~0.8 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.24 mmoles) en diclorometano/metanol (10:1, 1 mL) proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 41%). M.P.136-138°C; MS m/z 377.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.84 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.79-2.75 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.15 (bs, 6H), 1.83-1.76 (m, 2H).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 52 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 53

Preparación del Compuesto 407



Etapa A: Una mezcla de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(1.5 g, 4.0 mmoles, se preparó en una manera ejemplificada en el Ejemplo 22, Etapas A y B), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (660 µL, 5.05 mmoles), S-Fos (140 mg, 0.34 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0.1 mmol), Cs_2CO_3 (3.0 g, 9.2 mmoles), y DME (12 mL) se calentaron bajo argón a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se suspendió entonces en una solución de CH_2Cl_2 y acetona, y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en sílice (1:1 CH_2Cl_2/EtOAc, después 20% de acetona en CH_2Cl_2), seguido por la trituración con 1:1 Hexanos/éter, produjeron 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (878 mg, 50%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 438.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (875 mg, 2.0 mmoles) en CH_2Cl_2/dioxano

(1:1 v/v, 28 mL) se trató con HCl 6 N (7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se hizo básica con K_2CO_3 acuosa. La mezcla se extrajo en CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentraron bajo vacío. La trituración con 1:1 Hexanos/acetona produjo 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-oxopiperidin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (758 mg, 96%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 394.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (1H, d *J*= 2.5 Hz), 8.08 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.81 (1H, m), 7.09 (1H, d,

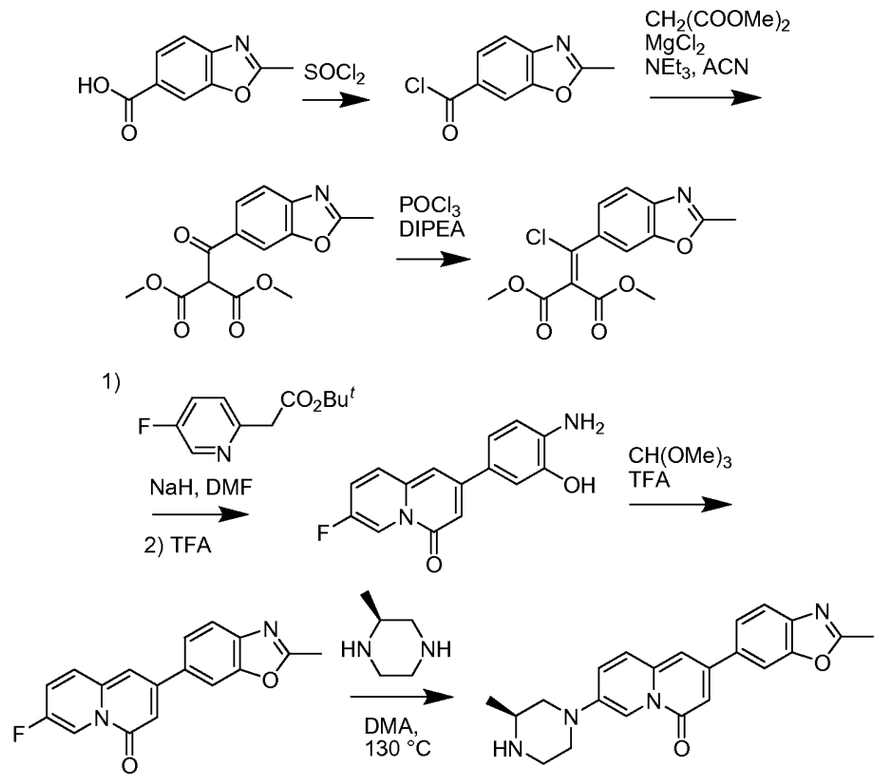
J = 8.5 Hz), 6.96 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (4H, t, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s), 2.53 (4H, m, oscurecido por DMSO-d_6).

Etapa C: Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-oxopiperidin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0.13 mmoles), $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmoles), DCE (500 (µL), y n-propilamina (40 µL, 0.49 mmoles) se calentó a 70°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre K_2CO_3 acuoso y CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía en sílice (MeOH al 10% en CH_2Cl_2, seguido por 9:1:0.1 CH_2Cl_2: MeOH: NH_4OH) produjo el compuesto del título (47 mg, 87%) como un sólido amarillo. M.P.178-184°C; MS *m/z* 437.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (1H, d, J = 3 Hz), 8.00 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 12.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.54 (2H, m, oscurecido por un pico de DMSO-d_6), 1.95 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.41 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 53 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 54

Preparación del Compuesto 322



Etapa A: En una mezcla de ácido 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxílico (2.54 g, 14.4 mmoles) y $SOCl_2$ (2.05 g, 17.2 mmoles) en tolueno (70 mL) se agregó 6 gotas de DMF. La mezcla entonces se agitó a 70°C durante 3 horas, se enfrío y se evaporó para dar cloruro de 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonilo como un aceite, el cual se solidificó al reposar (2.9 g, 100%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 - 8.30 (1H, m), 8.13 (1H, dd, *J*=8.4, 1.7 Hz), 7.74 (1H, dd, *J*=8.5, 0.6 Hz), 2.73 (3H, s).

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31, Parte 1, Etapa A, la reacción de cloruro de 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonilo (2.9 g, 14.4 mmoles), dimetilmalonato (1.9 g, 14.4 mmoles), $MgCl_2$ (1.37 g, 14.4 mmoles), y trietilamina (2.9 mL, 28.8 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) proporcionaron 2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonil)malonato de dimetil (2.75 g, 66%). MS *m/z* 292.0 $[M+H]^+$.

Etapa C: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 31, Parte 1, Etapa B, la reacción de 2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonil)malonato de dimetilo (2.75 g, 9.5 mmoles), $POCl_3$ (10 mL) y DIPEA (2.6 mL, 15.8 mmoles) proporcionó 2-(cloro(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metilen)malonato de dimetilo (0.7 g, 24%). MS *m/z* 310.1 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 33, Etapa B y C, la reacción de 2-(cloro(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metilen)malonato de dimetilo (0.7 g, 2.3 mmoles), 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de ter-butilo (0.57 g, 2.7 mmoles), preparada como en el Ejemplo 33, Etapa A, NaH (0.18 g, 4.5 mmoles) en DMF seguida por la reacción con TFA y agua a 100 °C proporcionó 2-(4-amino-3-hidroxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (0.3 g, 48%). MS m/z 271.2 $[M+H]^+$.

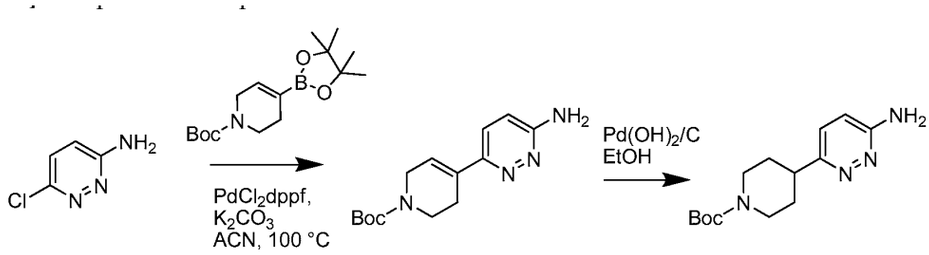
Etapa E: A una mezcla de 2-(4-amino-3-hidroxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (0.3 g, 1.1 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (1.4 mL, 11.1 mmoles) se agregó TFA (0.13 mL, 1.8 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se evaporó para dar 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona (0.3 g, 99%). MS m/z 295.2 $[M+H]^+$.

Etapa F: Se agitó a 130 °C durante la noche una mezcla de 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona (0.15 g, 0.51 mmoles) y (S)-2-metilpiperazina (0.2 g, 2.0 mmoles) en DMA (1.0 mL). El solvente se removió por una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó con metanol en diclorometano (10%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (69 mg, 36%). M.P. 115-117 °C; MS m/z 375.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 7.79 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 7.73 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.64 (1H, dd, *J*=8.2, 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.33 (1H, d, *J*=2.5 Hz), 6.86 - 6.91 (2H, m), 3.60 (2H, br. s.), 3.25 - 3.34 (1H, m), 3.10 - 3.22 (2H, m), 2.93 - 3.03 (1H, m), 2.62 - 2.70 (4H, m), 1.31 (3H, d, *J*=6.3 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 54 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

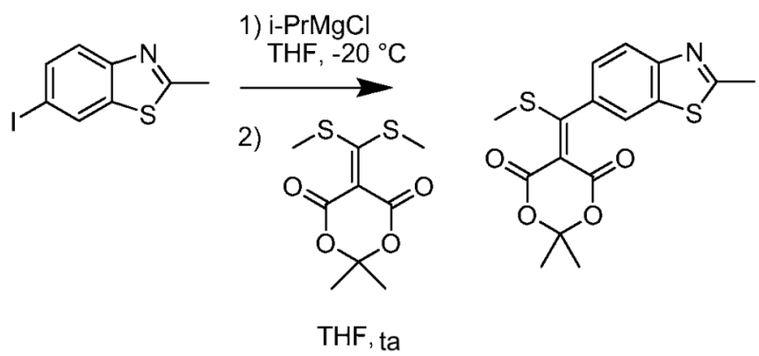
Ejemplo 55

Preparación del Compuesto 380



Parte 1, Etapa A: Se agitó a 100 °C durante la noche una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (0.26 g, 2.0 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.62 g, 2.0 mmoles), $PdCl_2$dppf (0.16 g, 0.2 mmoles), K_2CO_3 (2.0 M, 3.0 mL, 6.0 mmoles) en acetonitrilo (6.0 mL). El tratamiento acuoso seguido por la purificación con metanol en diclorometano (0-10%) proporcionó 4-(6-aminopiridazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.51 g, 93%). MS m/z 277.2 $[M+H]^+$.

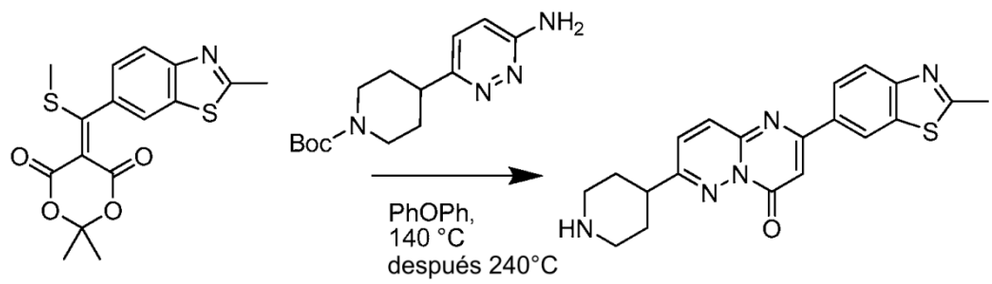
Parte 1, Etapa B: Se hidrogenó utilizando $Pd(OH)_2$ en carbono (20%>, 0.2



g) en un agitador Parr (60 psi) durante la noche una solución de 4-(6-aminopiridazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.4 g, 1.4 mmoles) en etanol (25 mL). La mezcla se filtró a través de Celite, se evaporó y se purificó con metanol en diclorometano (0-10%) para dar 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.25 g, 62%). MS m/z 279.2 $[M+H]^+$.

Parte 2, En una solución de 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol (2.24 g, 7.3 mmoles) en THF (15 mL) a -20 °C se agregó i-PrMgCl en THF (2.0 M, 3.7 mL, 7.4 mmoles). La mezcla se mantuvo entre -10 °C a -20 °C durante 1 hora, después se transfirió mediante una cánula a una solución de 5-(bis(metiltio)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1.4 g, 5.6 mmoles)

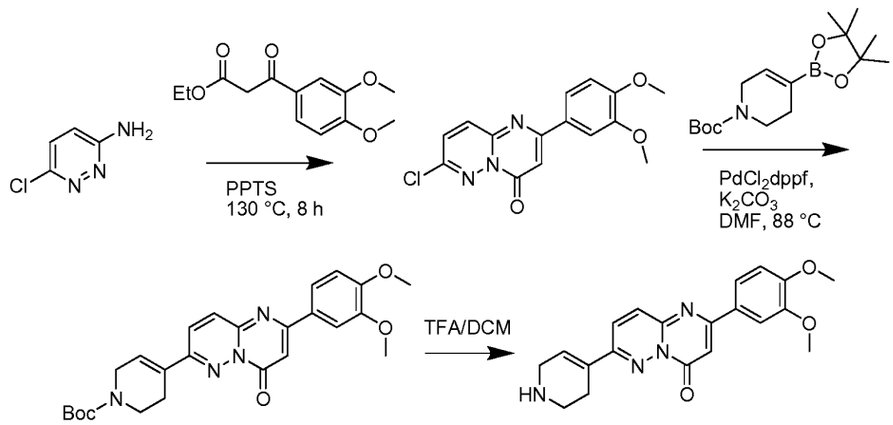
en THF (15 mL). La reacción se volvió ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de enfriar bruscamente con una solución de NH_4Cl acuosa. El tratamiento acuoso seguido por la purificación con acetato de etilo en diclorometano (0-10%) proporciono 2,2-dimetil-5-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)(metiltio)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (1.26 g, 64%). MS m/z 350.1 $[M+H]^+$.



Parte 3, Se agitó a 140 °C durante 1 hora una mezcla de 2,2-dimetil-5-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)(metiltio)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (0.13 g, 0.36 mmoles) y 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.1 g, 0.36 mmoles) en éter de difenilo (2.0 mL). La temperatura se elevó entonces a 240 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (33 mg, 24%) de sal de ácido trifluoroacético. M.P. 230-235 °C; MS m/z 378.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ 8.87 - 8.92 (1H, m), 8.28 - 8.33 (1H, m), 8.08 (1H, d, *J*=9.1 Hz), 7.99 - 8.04 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.26 (1H, s), 3.41 - 3.48 (2H, m), 3.22 -3.32 (1H, m), 3.03 - 3.11 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.14 - 2.22 (2H, m), 2.08 (1H, s), 1.92 - 2.03 (2H, m).

Ejemplo 56

Preparación del Compuesto 398



Etapa A: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, Etapa G, la reacción de 6-cloropiridazin-3-amina (0.65 g, 5.0 mmoles), 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (1.77 g, 7.0 mmoles) y los PPT (63 mg, 0.25 mmoles) proporcionó 7-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (0.23 g, 14%). MS m/z 318.1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa C, la reacción de 7-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (0.12 g, 0.38 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.14 g, 0.45 mmoles), $PdCl_2$dppf (35 mg, 0.038 mmoles), K_2CO_3 (2.0 M, 0.6 mL, 1.2 mmoles) en acetonitrilo (1.2 mL) proporcionó 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 56%). MS m/z 465.3 $[M+H]^+$.

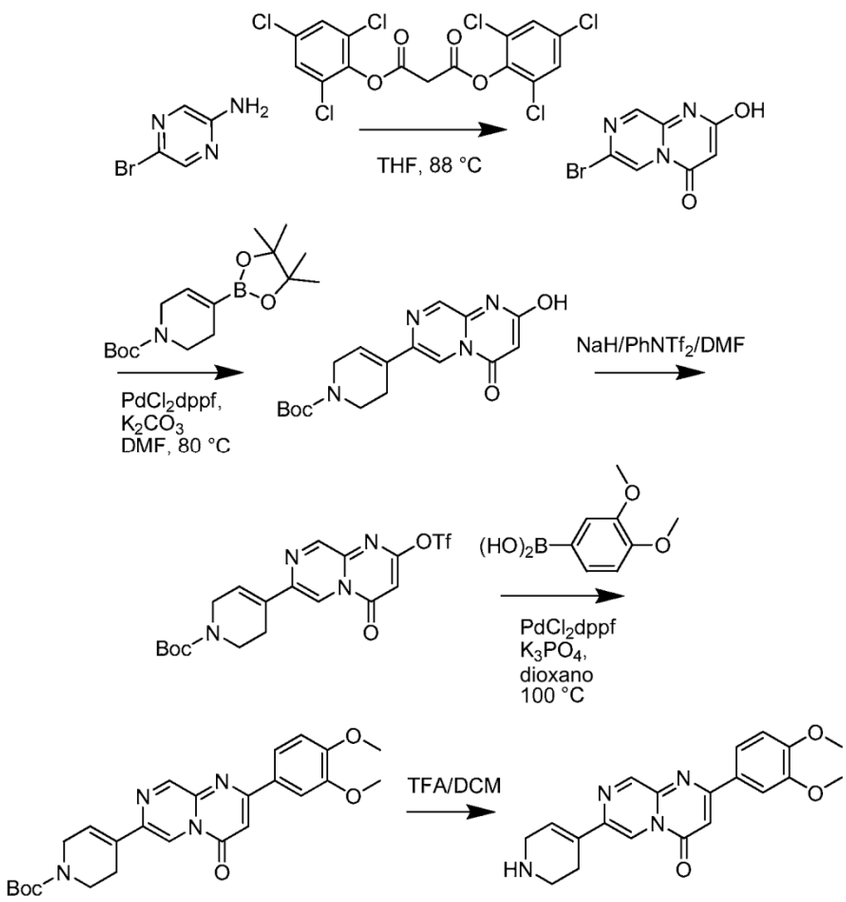
Etapa C: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa D, el tratamiento de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0.21 mmoles) con TFA (1.0 mL) y diclorometano (1.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (50 mg, 65%).

M.P. 195-200 °C; MS m/z 365.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ 8.13 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 7.96 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 7.82 (1H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz),

7.74 (1H, d, *J*=22 Hz), 7.15 (1H, s), 7.08 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.01 (1H, br. s.), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, br. s.), 3.00 (2H, br. s.), 2.58 (2H, br. s.).

Ejemplo 57

Preparación del Compuesto 402



Etapa A: Se agitó a 88 °C durante 1 hora una mezcla de 5-bromopirazin-2-amina (0.17 g, 1.0 mmoles) y bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (0.56 g, 1.2 mmoles) en THF (4.0 mL). La mezcla después se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. La torta se recolectó y se secó para dar 7-bromo-2-hidroxi-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.18 g, 74%). MS m/z 242.0 $[M+H]^+$, 244.0 $[M+2+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa C, la reacción de 7-bromo-2-hidroxi-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.18 g, 0.74 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.27 g, 0.89 mmoles), $PdCl_2$dppf (60 mg, 0.074 mmoles), K_2CO, (0.31 g, 2.2 mmoles) en DMF (2.5 mL) proporcionó 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.18 g, 70%). MS m/z 345.3 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se agregó NaH (60%, 23 mg, 0.57 mmoles) a una solución de 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.18 g, 0.52 mmoles) en DMF (3.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

durante 15 minutos después se agregó $PhNTf_2$ (0.22 g, 0.62 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento acuoso seguido por la purificación con acetato de etilo en diclorometano (0-20%) proporcionó 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.1 g, 40%). MS m/z 377.1 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

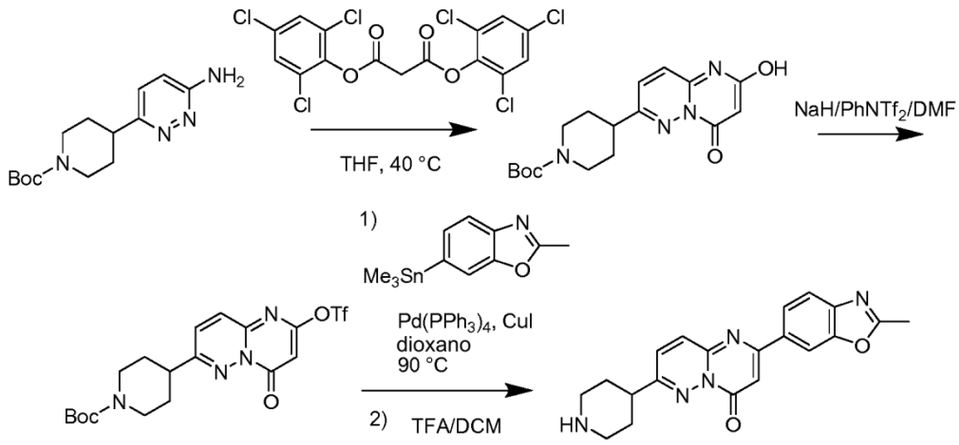
Etapa D: Se agitó a 100 °C durante 24 horas una mezcla de 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (80 mg, 0.17 mmoles), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (46 mg, 0.25 mmoles), $PdCl_2$dppf (14 mg, 0.017 mmoles), K_3PO_4 (54 mg, 0.25 mmoles) en dioxano (2.0 mL). La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó con acetato de etilo en diclorometano (0-20%) para dar 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (43 mg, 55%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.00 (3H, m), 4.19 - 4.26 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69 - 3.76 (2H, m), 2.56 - 2.67 (2H, m), 1.51 (9H, s).

Etapa E: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa D, el tratamiento de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (43 mg, 0.09 mmoles) con TFA (1.0 mL) y diclorometano (1.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (34 mg, 100%). M.P. 205-208 °C; MS m/z 365.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ 9.15 (1H, d, *J*=0.9 Hz), 8.41 (1H, s), 7.85 - 7.94 (1H, m), 7.78 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 6.97 - 7.05 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, br. s.), 3.21 - 3.42 (3H, m), 3.07 (2H, t, *J*=5.1 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 57 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 58

Preparación del Compuesto 499



Etapa A: Se agitó a 40 °C durante 1 hora una mezcla de 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.88 g, 3.2 mmoles) y malonato de bis(2,4,6-triclorofenil) (1.76 g, 3.8 mmoles) en THF (12 mL). La mezcla después se evaporó y se purificó con metanol en diclorometano (0-10%) para dar 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.69 g, 63%). MS m/z 347.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57, Etapa C, la reacción de 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.69 g, 2.0 mmoles), NaH (60%, 88 mg, 2.2 mmoles), $PhNTf_2$ (0.79 g, 2.2 mmoles) en DMF (12 mL) proporcionó 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.87 g, 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.61 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 6.45 (1H, s), 4.28 - 4.36 (2H, m), 3.20 - 3.30 (1H, m), 2.82 - 2.93 (2H, m), 1.94 - 2.02 (2H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 1.49 (9H, s).

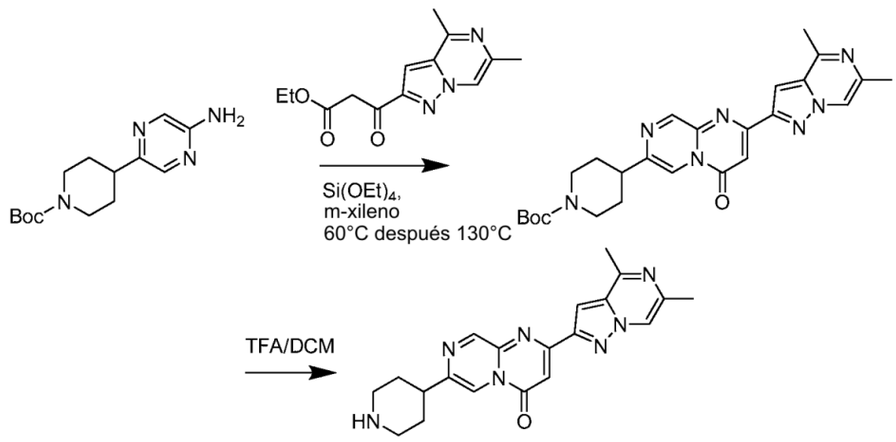
Etapa C: Se agitó a 90 °C durante la noche una mezcla de 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.24 g, 0.5 mmoles), 2-metil-6-(trimetilestanil)benzo[d]oxazol (0.18 g, 0.6 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmoles), CuI (23 mg, 0.12 mmoles) en dioxano (2.0 mL). La mezcla se concentró y purificó con metanol en diclorometano (0-10%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El residuo se trató con TFA (1.0 mL) y diclorometano (1.0 mL) y se trató como se describe en el Ejemplo 34, Etapa D para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (86 mg, 48%). M.P. 126-128 °C; MS m/z 362.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8.20 (1H, s), 7.91 - 7.99 (2H, m),

7.67 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 3.45 (2H, d, *J*=12.3 Hz), 3.07 - 3.21 (2H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.14 (4H, br. s.).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 58 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 59

Preparación del Compuesto 502



Etapa A: Se agitó a 60 °C durante 1 hora después a 130 °C durante la noche una mezcla de 4-(5-aminopirazin-2-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.2 g, 0.72 mmoles), 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0.21 g, 0.79 mmoles), $Si(OEt)_4$ (0.16 mL, 0.72 mmoles), los PPT (18 mg, 0.072 mmoles) en m-xileno (0.36 mL). La mezcla se enfrió y se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó con metanol en diclorometano (0-10%). La purificación adicional con acetato de etilo en diclorometano (20-100%) proporcionó 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.117 g, 34%). MS m/z 476.4 $[M+H]^+$.

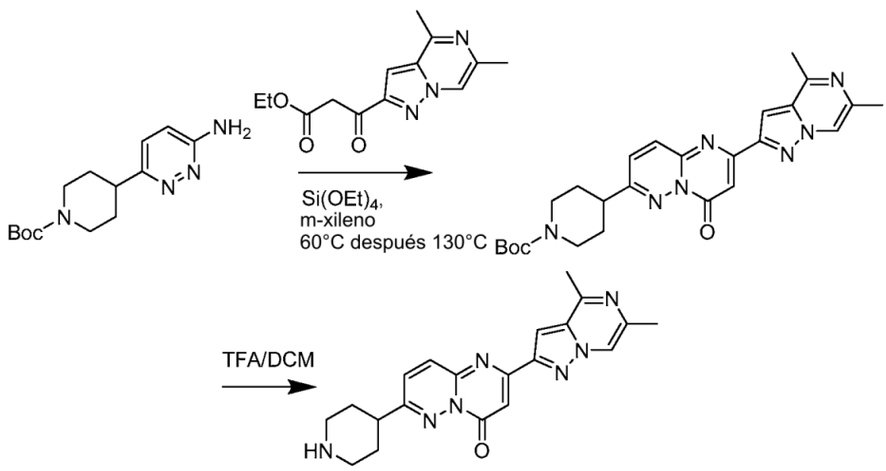
Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa D, el tratamiento de 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (117 mg, 0.25 mmoles) con TFA (1.0 mL) y diclorometano (2.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (93 mg, 100%). MS m/z 376.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9.13 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 8.53 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J*=0.6 Hz), 7.55 (1H, d,

J=1.3 Hz), 7.28 (1H, s), 3.27 - 3.34 (2H, m), 2.99 - 3.09 (1H, m), 2.85 - 2.96 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.47 (3H, d, *J*=0.9 Hz), 2.05 - 2.14 (2H, m), 1.84 - 1.95 (2H, m).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 59 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 60

Preparación del Compuesto 512

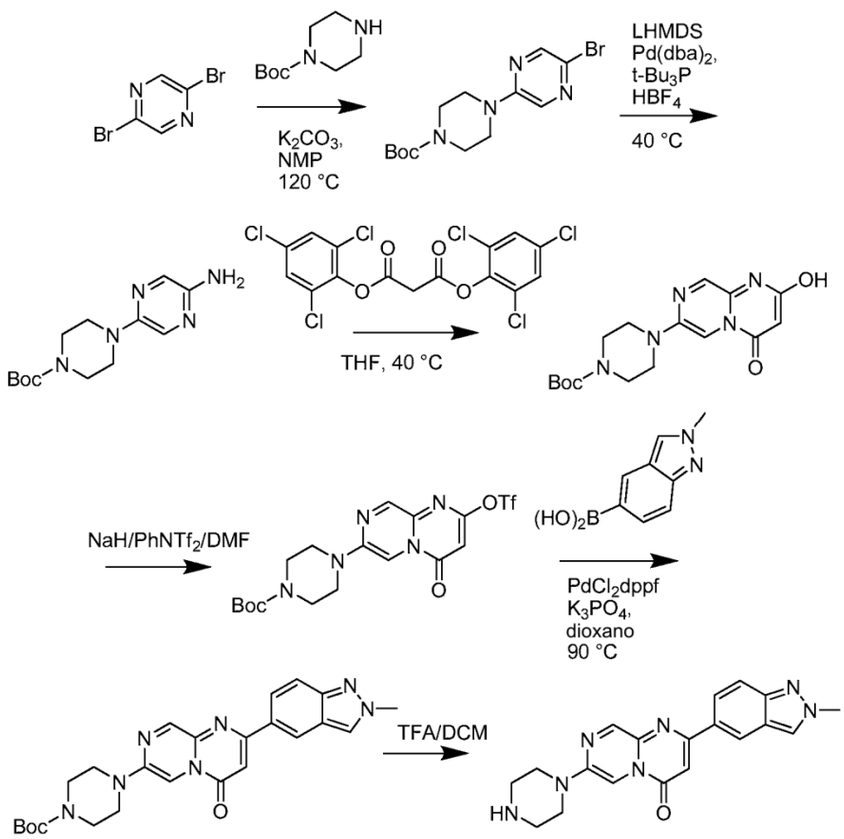


Etapa A: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59, Etapa A, la reacción de 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.28 g, 1.0 mmoles), 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0.28 g, 1.1 mmoles), $Si(OEt)_4$ (0.22 mL, 1.0 mL), los PPT (25 mg, 0.1 mmoles) en m-xileno (0.5 mL) proporcionó 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 13%). MS m/z 476.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa D, el tratamiento de 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 0.13 mmoles) con TFA (1.0 mL) y diclorometano (1.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (47 mg, 100%). MS m/z 376.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8.27 - 8.31 (1H, m), 8.06 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.39 (1H, s), 3.25 – 3.30 (2H, m), 3.15 – 3.23 (1H, m), 2.82 – 2.90 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.51 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 2.02 – 2.09 (2H, m), 1.85 – 196 (2H, m).

Ejemplo 61

Preparación del Compuesto 586



Etapa A: Se agitó a 120 °C durante la noche una mezcla de 2,5-dibromopirazina (1.45 g, 6.1 mmoles), piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.13 g, 6.1 mmoles) y K_2CO_3 (1.26 g, 9.2 mmoles) en NMP (6.0 mL). La mezcla se enfrió, después el tratamiento acuoso seguido por la purificación con acetato de etilo en diclorometano (0-15%) proporcionó 4-(5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.45 g, 69%). MS m/z 343.3 $[M+H]^+$, 345.3 $[M+2+H]^+$.

Etapa B: Se agitó a 40 °C durante la noche bajo una atmósfera de Ar una mezcla de 4-(5-bromopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (1.25 g, 3.6 mmoles), LiHMDS (1.0 M, 4.4 mL, 4.4 mmoles), $Pd(dba)_2$ (105 mg, 0.18 mmoles), P^tBu_3 HBF_4 (53 mg, 0.18 mmoles) en tolueno (4.4 mL). La mezcla entonces se enfrió, se

trató con acetonitrilo (2.0 mL) y HCl 1N (0.2 mL), se agitó durante 15 minutos y purificó sobre gel de sílice con metanol en diclorometano (0-10%) para dar 4-(5-aminopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.96 g, 94%). MS m/z 280.2 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas una mezcla de 4-(5-aminopirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.68 g, 2.4 mmoles), malonato de bis(2,4,6-triclorofenil) (1.36 g, 2.9 mmoles) en THF (15 mL). La mezcla después se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.65 g, 77%). MS m/z 348.3 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 57, Etapa C, la reacción de 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.65 g, 1.9 mmoles), NaH (60%, 82 mg, 2.1 mmoles) y $PhNTf_2$ (0.74 g, 2.1 mmoles) en DMF (10 mL) proporcionó 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.72 g, 80%). MS m/z 480.2 $[M+H]^+$.

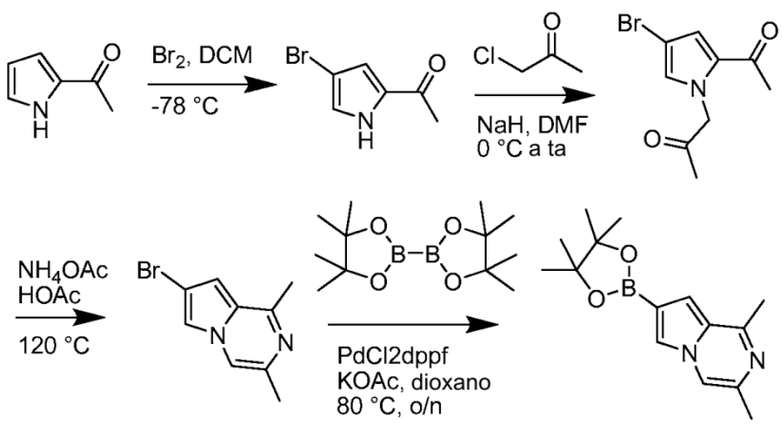
Etapa E: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 57, Etapa D, la reacción de 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.38 g, 0.79 mmoles) y ácido 2-metil-2H-indazol-5-ilborónico (0.21 g, 1.2 mmoles) en la presencia de $PdCl_2$dppf (64 mg, 0.08 mmoles) en K_3PO_4 (0.25 g, 1.2 mmoles) en dioxano (6.0 mL) proporcionó 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.22 g, 60%). MS m/z 462.3 $[M+H]^+$.

Etapa F: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34, Etapa D, el tratamiento de 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0.22 g, 0.48 mmoles) con TFA (1.0 mL) y diclorometano (1.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0.17 mg, 99%). M.P. 160-162 °C; MS m/z 362.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9.04 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 8.50 (1H, dd, *J*=1.6, 0.9 Hz), 8.18 (1H, s), 7.97 - 8.02 (2H, m), 7.71 (1H, d, *J*=9.1 Hz), 7.01 (1H, s), 4.23

(3H, s), 3.61 - 3.67 (4H, m), 3.13-3.20 (4H,m).

Ejemplo 62

Preparación del Compuesto 695

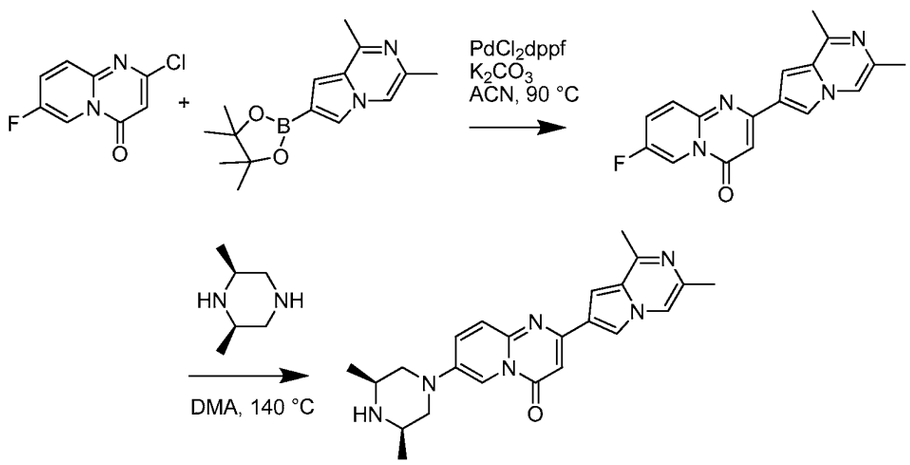


Parte 1, Etapa A: Se agregó una solución de bromuro (1.23 mL, 24 mmoles) en diclorometano (25 mL) por goteo durante 30 minutos en una suspensión de 1-(1H-pirrol-2-il)etanona (2.18 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -78 °C después de la adición y entonces se purificó agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó con acetato de etilo en diclorometano (0-20%) para dar 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etanona (3.48 g, 92%). MS m/z 188.0 $[M+H]^+$, 190.0 $[M+2+H]^+$.

Parte 1, Etapa B: Se agregó en porciones NaH (60%, 0.81 g, 20.4 mmoles) a una solución de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etanona (3.48 g, 18.5 mmoles) en DMF (40 mL) a 0 °C. La temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente y se agregó por goteo 1-cloropropan-2-ona (1.54 mL, 19.4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso seguido por la purificación con acetato de etilo en hexano (5-30%) proporcionó 1-(2-acetil-4-bromo-1H-pirrol-1-il)propan-2-ona (2.9 g, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 6.77 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 5.00 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.25 (3H, s).

Parte 1, Etapa C: Se agitó a 120 °C durante la noche una mezcla de 1-(2-acetil-4-bromo-1H-pirrol-1-il)propan-2-ona (2.9 g, 11.9 mmoles) y acetato de amonio (18 g, 238 mmoles) en ácido acético (100 mL). El ácido acético entonces se removió por evaporación giratoria, después se agregó agua con hielo en el residuo y la mezcla se hizo básica con NaOH a pH 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, y se evaporaron. El residuo se purificó con acetato de etilo en diclorometano (0-10%) para proporcionar 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (2.4 g, 90%). MS m/z 225.1 $[M+H]^+$, 227.1 $[M+2+H]^+$.

Parte 1, Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 2, la reacción de 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (0.67 g, 3.0 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.99 g, 3.9 mmoles), $PdCl_2$dppf



(0.24 g, 0.3 mmoles), KOAc (0.88 g, 9.0 mmoles) en dioxano (10 mL) proporcionó 1,3-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[1,2-a]pirazina, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 191.2 [M-pinacol+H]$^+$.

Parte 2, Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa A, la reacción de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.3 g, 1.5 mmoles) con 1,3-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[1,2-a]pirazina (1.5 mmoles) proporcionó 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.34 g, 74%). MS m/z 309.2 $[M+H]^+$.

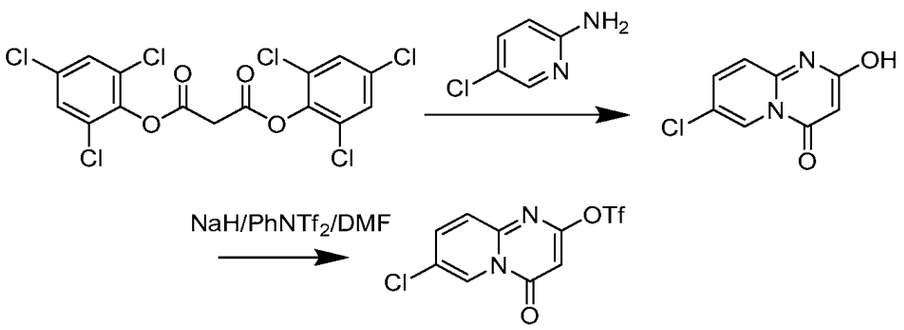
Parte 2, Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 14, Parte 3, Etapa B, la reacción de 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.14 g, 0.45 mmoles) con 2,6-dimetilpiperazina (0.26 g, 2.27 mmoles)

proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (57 mg, 32%). M.P. 254-256 °C; MS m/z 403.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8.20 (1H, d, *J*=2.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.84 - 7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, *J*=0.6 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.25 (1H, t, *J*=1.1 Hz), 6.69 (1H, s), 3.60 (2H, d, *J*=9.5 Hz), 3.03-3.11 (2H,m), 2.62 (3H, s), 2.37 (2H, t, *J*=1 1.3 Hz), 2.31 (3H, d, J=0.9 Hz), 1.21 (6H, d, *J*=6.3 Hz).

Como se muestra en la Tabla 1 siguiente, los compuestos adicionales descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Ejemplo 62 al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Ejemplo 63

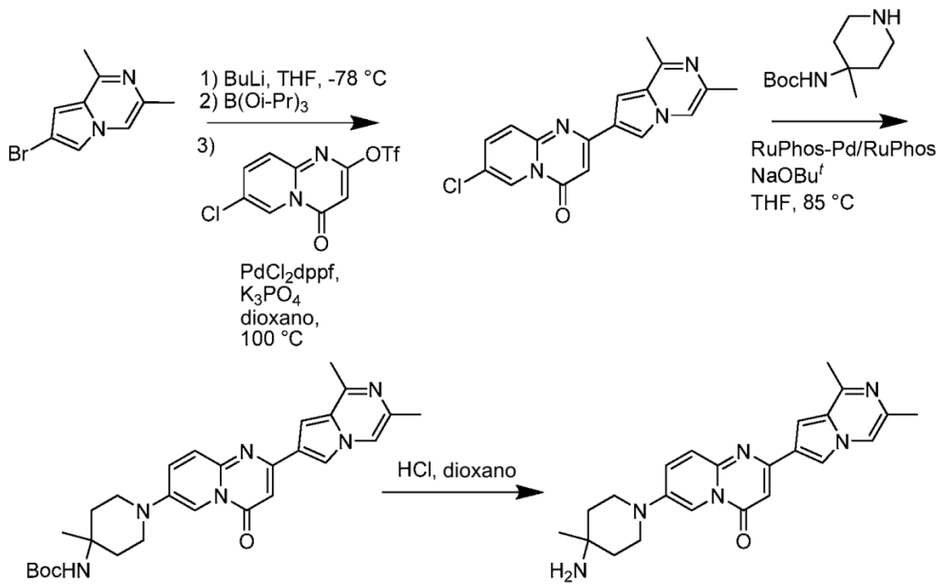
Preparación del Compuesto 731



Parte 1, Etapa A: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 57, Etapa A, la reacción de 5-cloropiridin-2-amina (2.57 g, 20 mmoles) y malonato de bis(2,4,6-triclorofenil) (10.2 g, 22 mmoles) en THF (100 mL) proporcionó 7-cloro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3.89 g, 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 12.01 (1H, br. s.), 8.89 (1H, d, *J*=22 Hz), 8.10 (1H, dd, *J*=9.3, 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 5.19 (1H, br. s.).

Parte 1, Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 57, Etapa C, la reacción de 7-cloro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3.89 g, 19.8 mmoles) con NaH (60%, 0.87 g, 21.8 mmoles) y $PhNTf_2$ (7.78 g, 21.8 mmoles) en DMF (50 mL) proporcionó trifluorometansulfonato de 7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo (5.9 g, 91%). MS m/z 370.0 $[M+H]^+$.

Parte 2, Etapa A: Se agregó por goteo BuLi (1.6 M, 4.7 mL, 7.5 mmoles) a una solución de 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (1.1 g, 4.9 mmoles) en THF



(20 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se agregó triisopropilborato (1.7 mL, 7.4 mmoles). La temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente lentamente. La reacción se enfrío bruscamente agua (1.0 mL) y la mezcla se evaporó hasta sequedad bajo vacío. En el residuo se agregó trifluorometansulfonato de 7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo (1.6 g, 4.9 mmoles), $PdCl_2$dppf (0.4 g, 0.49 mmoles), K_3PO_4 (1.55 g, 7.3 mmoles) y dioxano (40 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo una atmósfera de Ar, después de lo cual la mezcla se enfrió, se evaporó y se purificó a través de sílice con metanol en diclorometano (0-10%) para dar 7-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.34 g, 22%). MS m/z 325.2 $[M+H]^+$.

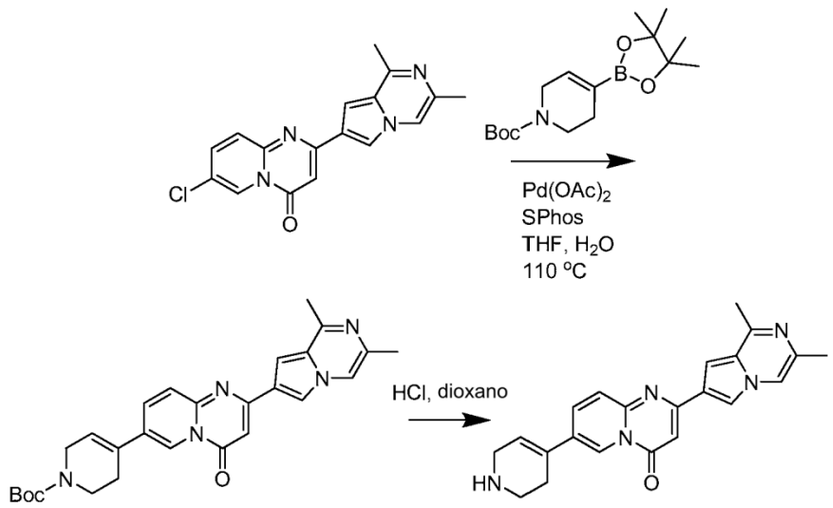
Parte 2, Etapa B: Se agitó a 85 °C durante la noche bajo una atmósfera de Ar una mezcla de 7-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.2 g, 0.62 mmoles), 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de ter-butilo (0.17 g, 0.8 mmoles),

RuPhos-Pd (22 mg, 0.031 mmoles), RuPhos (14 mg, 0.031 mmoles) y t-butóxido de sodio (83 mg, 0.87 mmoles) en THF (1.5 mL). La mezcla entonces se enfrió, en la cual se agregó ácido acético (1.4 eq) y después se purificó sobre sílice con metanol en diclorometano (0-10%) para dar 1-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de ter-butilo (70 mg, 22%). MS m/z 503.4 $[M+H]^+$.

Parte 2, Etapa C: El compuesto 1-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de ter-butilo (70 mg, 0.14 mmoles) se trató con HCl en dioxano (4 N, 1.0 mL) durante 30 minutos. El solvente entonces se removió. El residuo se volvió a tratar con amoniaco en metanol y se evaporó. El residuo se purificó con metanol en diclorometano (0-10%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (36 mg, 64%). M.P. 244-246 °C; MS m/z 403.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 8.22 - 8.27 (2H, m), 8.04 (1H, dd, *J*=9.8, 2.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J*=9.8 Hz), 7.41 (1H, t, *J*=1.3 Hz), 6.82 (1H, s), 3.25 - 3.30 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.27 (3H, d, *J*=0.9 Hz), 1.47 - 1.65 (6H, m), 1.10 (3H, s).

Ejemplo 64

Preparación del Compuesto 743



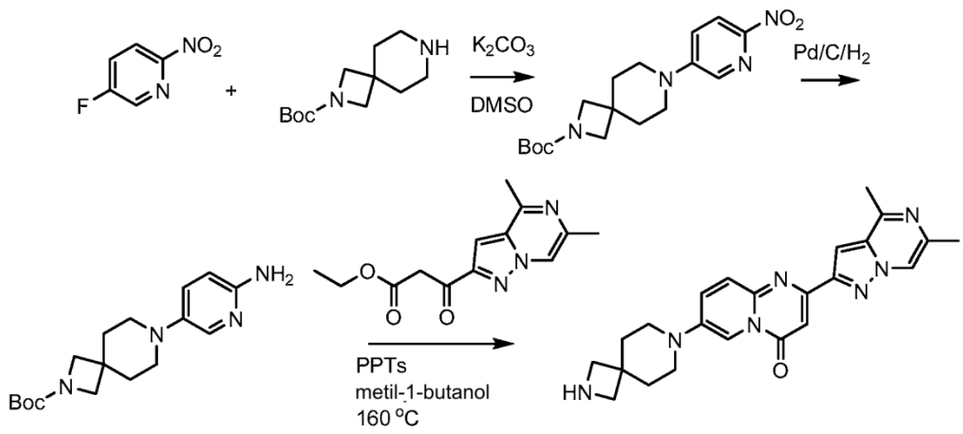
Etapa A: Una mezcla de 7-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0.14 g, 0.43 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.2 g, 0.65 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (1.9 mg, 0.0086 mmoles), SPhos (7.0 mg, 0.0172 mmoles) y K_3PO_4 (0.18 g, 0.86 mmoles) en THF (1.0 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. El tratamiento acuoso seguido por la purificación con metanol en diclorometano (0-10%) proporcionó 4-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.13 g, 65%). MS m/z 472.3 $[M+H]^+$.

Etapa B: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 63, Parte 2, Etapa C, el tratamiento de 4-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (0.13 g, 0.28 mmoles) con HCl en dioxano (1.0 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (5 mg, 5%). M.P. 189-191 °C; MS m/z 372.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8.81 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 8.03 (2H, d, *J*=1.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.28 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.41 - 6.50 (1H, m), 3.58 (2H, d, *J*=2.5 Hz), 3.15 (2H, t, *J*=5.8 Hz), 2.63 (3H, s), 2.54 (2H, br. s.), 2.32 (3H, d, *J*=0.6 Hz).

Ejemplo 65

Preparación del Compuesto 804



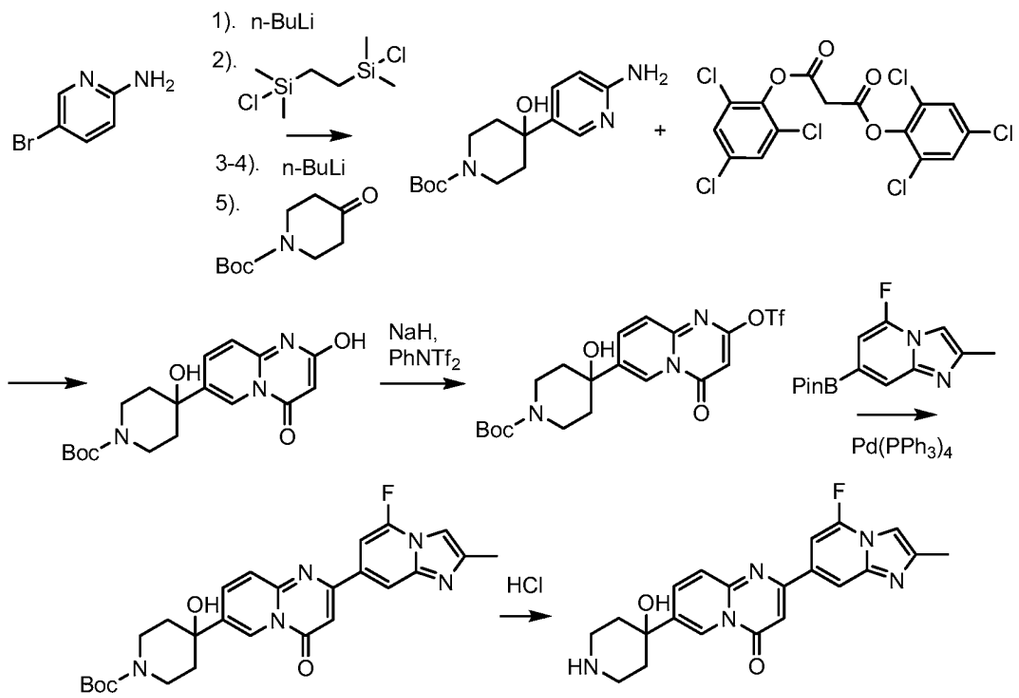
Etapa A: Se combinaron en DMSO (8 mL) 5-fluoro-2-nitropiridina (200 mg, 1.41 mmoles), 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de ter-butilo (319 mg, 1.41 mmoles) y K_2CO_3 (195 mg, 1.41 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 horas y se enfrió a temperatura ambiente, antes de que se evaporara el solvente. Una extracción (CH_2Cl_2 y H_2O) seguida por cromatografía con gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 98/2) dio ter-butiléster del ácido 7-(6-nitro-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (320 mg, 65%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 349.5 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se combinaron en MeOH (40 mL) y se colocaron bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de H_2) durante 15 horas ter-butiléster del ácido 7-(6-nitro-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (315 mg, 0.90 mmoles) y Pd/C (32 mg). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se sometió a cromatografía con gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 98/2) para dar ter-butiléster del ácido 7-(6-amino-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (227 mg, 78%) como un sólido blanquecino. MS *m/z* 319.6 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se calentó a 160°C durante 15 horas una mezcla de ter-butiléster del ácido 7-(6-amino-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (100 mg, 0.31 mmoles), 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (90 mg, 0.31 mmoles, la preparación se describe en el Ejemplo 9, Etapas A a F) y los PPT (87 mg, 0.345 mmoles) en metil-1-butanol (2 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vació en una solución de NaOH acuosa (1M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH: 9/1; y, NH_3 acuoso al 1%) para dar el producto del título (40 mg, 31%) como un sólido amarillo. MS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 8.18 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H) 7.80 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

Ejemplo 66

Preparación del Compuesto 811



Etapa A: 5-Bromopiridin-2-amina (1.0 g, 5.8 mmoles) en THF (20 mL), se enfrió a -78°C bajo Ar, se combinó con n-BuLi (3.6 ml, 5.8 mmoles, 1.6 M en hexanos) y se agitó durante 0.5 horas. Se agregó 1,2-Bis(clorodimetilsilil)etano (1.2 g, 5.8 mmoles) en THF (10 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se volvió a enfriar a -78°C y se agregó un segundo equivalente de n-BuLi (3.6 ml, 5.8 mmoles, 1.6 M en hexanos). La mezcla se agitó durante 0.5 horas a -78°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se volvió a enfriar a -78°C y se agregó un tercer equivalente de n-BuLi (3.6 ml, 5.8 mmoles, 1.6 M en hexanos). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, después se agregó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1.3 g, 6.4 mmoles) en THF (10 mL) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se eluyó a partir de sílice con EtOAc (0-100%) en n-heptano para proporcionar 4-(6-aminopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (1.1 g, 64%). MS *m/z* 294.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Se calentó en tolueno (10 mL) a 60°C durante 2 horas una mezcla de malonato de bis(2,4,6-triclorofenil) (0.80 g, 1.7 mmoles) y 4-(6-aminopiridin-3-il)-4-

hidroxipiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.50 g, 1.7 mmoles). La reacción se concentró para remover los elementos volátiles. El residuo se eluyó a partir de sílice con MeOH (0-20%) en CH_2Cl_2 para proporcionar 4-hidroxi-4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (0.43 g, 70%). MS *m/z* 362.3 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 4-hidroxi-4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (0.17 g, 0.5 mmoles), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (0.19 g, 0.5 mmoles) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.9 mmoles) en DMF (3 mL). Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se eluyó a partir de sílice con EtOAc (10-50%) en n-heptano para proporcionar 4-hidroxi-4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo cristalino (0.08 g, 35%). MS *m/z* 494.3 $[M+H]^+$.

Etapa D: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 15, Etapa A, 4-hidroxi-4-(4-oxo-2-(trifluorometil-sulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (80 mg, 0.16 mmoles), 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (67 mg, 0.24 mmoles, Preparado en el Ejemplo 16, Etapa B), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0.01 mmoles) y K_2CO_3 (31 mg, 0.32 mmoles) en MeCN/agua (2 ml/ 0.3 mL) proporcionaron 4-(2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido cristalino blanquecino (60 mg, 75%). MS *m/z* 494.5 $[M+H]^+$.

Etapa E: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 24, Etapa B, el producto anterior de la Etapa D y HCl en dioxano (4M, 2 mL) proporcionó 2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-hidroxipiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido blanco (11 mg, 49%). MS *m/z* 394.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 2.91 (aparente t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H).

La Tabla 1 proporciona compuestos aislados de una forma de base libre de un compuesto de la Fórmula (I) que pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo indicado al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. La preparación de cualquier sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero de una forma de base libre de un compuesto de la Fórmula (I) también se contempla y se incluye además dentro del alcance de la descripción en la presente. En donde una forma de base libre del compuesto no se aísla de la forma de sal, una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede esperarse que realice las reacciones requeridas para preparar y aislar la forma de base libre del compuesto.

El término “Cpd” representa el Número de compuesto, el término “Ex” representa “el Número de Ejemplo” (en donde * indica que el Ejemplo correspondiente para el compuesto se proporciona en lo anterior), el término “M.P.” representa “Punto de Fusión (°C)”, el término “MS” representa “Picos de Espectroscopia de Masa *m/z* $[M+H]^+$, $[M+2+H]^+$, $[M-H]^-$ o $[M+2-H]^-$”, el término “D” representa “Descomposición/Descompuesto”, el término “DR” representa “Margen de Descomposición”, el término “S” representa “Se suaviza”, el término “ND” indica que el valor “No se Determinó” y el término “NI” indica que el compuesto “No se Aisló”.

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
4*	1	2-(4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	337.3
4	2	2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-182	351.3
4	3	2-(4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-154	351.3
4	4	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-187	365.3
4	5	7-(l,4-diazepan-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	149-152	351.3
3*	6	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	367.5
3	7	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	138-140	395.3
3	8	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-184	381.3
3	9	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-162	395.3
3	10	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.3
3	11	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-168	395.3
3	12	2-(4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	351.3
3	13	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-185	381.3
3	14	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-187	395.3
3	15	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-189	409.3
4	16	2-(4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	137-141	365.3
4	17	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	365.3
4	18	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-201	351.3
4	19	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-237	365.2
4	20	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-197	365.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
4	21	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-201	379.3
4	22	2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	147-149	337.2
4	23	2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-175	351.2
4	24	2-(3-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	164-166	351.2
4	25	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-191	365.3
4	26	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	365.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
4	**38**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4H-pirido[l,2-a]pirimidin-4-ona	180-182	379.3
4	**39**	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	150-152	393.3
1	**40**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-185	399.3
1	**41**	2-(3-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-189	341.2
1	**42**	2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-212	341.2
1	**43**	7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	199-207	375.2
1	**44**	7-(piperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	285 (D)	375.2
1	**45**	2-(3-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-187	321.2
1	**46**	2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	325.2
1	**47**	2-(4-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-242	352.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
3	**56**	2-(3,4-dimetilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-209	349.3
3	**57**	2-[3-(dimetilamino)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-180	350.2
3	**58**	2-[3-(dimetilamino)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	144-146	364.3
3	**59**	2-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	131-133	373.5
3	**60**	2-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-168	387.2
1	**61**	2-(3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	153-156	325.2
1	**62**	2-(3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (D)	352.2
1	**63**	2-(4-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-195	321.2
3	**64**	2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-180	385.2
3	**65**	2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-170	399.2
3	**66**	7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-161	393.3
1	**67**	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-181	405.1
1	**68**	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-212	419.3
1	**69**	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-	195-200	419.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
3	**73**	4-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo	146-151	332.1
7*	**74**	2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-225	362.2
7	**75**	2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-238	376.2
1	**76**	2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	393
1	**77**	2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-217	393.1
1	**78**	2-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-200	405.1
1	**79**	2-(3,5-difluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-198	343
1	**80**	7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	140-143	391
5*	**81**	2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-162	421.1
5*	**82**	2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-248	407.2
5	**83**	2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	435.9
5	**84**	2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-155	421.2
31*	**85**	2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizine-1-carbonitrilo	199-202	391.2
1	**86**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	369.1
1	**87**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	369.1
1	**88**	2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-178	338.2
1	**89**	2-(2,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	171-173	367.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
1	**90**	2-(2,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-177	381.2
32*	**91**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	243-245	380.2
11*	**92**	2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-208	326.2
11	**93**	2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-199	340.1
11	**94**	2-(5-cloropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-218	342
11	**95**	2-(5-cloropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-232	356
1	**96**	2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-209	372.1
12	**97**	2-(1H-indol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-206	346.2
12*	**98**	2-(1H-indol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	266-272	346.2
3	**99**	2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.4
3	**100**	2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-237	389.2
3	**101**	2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-169	417
3	**102**	2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-197	403.2
33	**103**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	200-202	354.1
33	**104**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	188-192	368.1
1	**105**	2-(3,5-difluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-194	357.2
33*	**106**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	170-172	366.1
13*	**107**	2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-270	347
12	**108**	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	347

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
15*	**109**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	259-267	361.1
3	**110**	2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-203	371.4, 373.4
3	**111**	2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-189	385.5, 387.5
1	**112**	2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	381.1
1	**113**	2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-	159-162	395.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
15	**125**	2-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-240	375.5
2	**126**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	286-290	393.1
2	**127**	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-185	381.1
19*	**128**	7-(piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	252-255	347.1
19	**129**	2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-233	361.1
19	**130**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	265-268	389.1
9	**131**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	404.5
9	**132**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
16	**141**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	270-274	375.1
2	**142**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-182	395.5
22*	**143**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-198	364.1
24*	**144**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-217	366.4
1	**145**	2-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	385.5
3	**146**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-hidroxipiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	383.5
2	**147**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	156-158	395.4
2	**148**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-161	409.1
14	**149**	2-(4-metoxi-3-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-203	351.5
14	**150**	3-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo	224-231	332.1
14	**151**	2-metoxi-5-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo	191-197	362
14	**152**	2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	259-266	341.5
20*	**153**	2-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-186	369.1
20	**154**	2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-	198-201	423.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**158**	2-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	353.5
2	**159**	7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148-151	367.1
2	**160**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (S), 216-222	381.1
14	**161**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-212	392.2
10	**162**	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-230	342.1
10*	**163**	2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	142-147	328.2
25*	**164**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(l-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-183	380.1
2	**165**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(propan-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	169-172	409.1
1	**166**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	383.1
14	**167**	2-(4-metoxi-3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-187	382.5
14	**168**	2-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-176	371.1
15	**169**	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-213	389.1
9	**170**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	390.4
14*	**171**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-183	376.5
14	**172**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-235	390.3
17	**173**	2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-180	370.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
17	**174**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-165	384.5
14	**175**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-212	406.1
14	**176**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	392.1
14	**177**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	165-170	406.1
14	**178**	7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	418.1
21*	**179**	2-(4-meti1-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	311.1
21	**180**	2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	325.5
2	**181**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{[2-(metilamino)etil]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	135-138	355
17*	**182**	2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-170	356.4
17	**183**	2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-169	373.4
17	**184**	2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	387.5
2	**185**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-201	397.1
2	**186**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	352
2	**187**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-ilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.1
23*	**188**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	165-168	378.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**189**	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-190	373
14	**190**	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-184	359.1
18*	**191**	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	325.2
18	**192**	2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	311.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	**206**	7-[(3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	223-228	399
2	**207**	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-179	369.1
2	**208**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-171	383.1
16*	**209**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	282-288	379.4
16	**210**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-259	407.1
16	**211**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-266	407.6
2	**212**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-200	381.1
2	**213**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-5-	204-210	395.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**221**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-216	392.1
2	**222**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-216	369.1
2	**223**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{4-[(metilamino)metil]piperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	163-170	397.1
2	**224**	7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	193-198	355
2	**225**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	197-202	369.1
2	**226**	7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-185	411.1
14	**227**	2-(6-metoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	338.1
14	**228**	7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	308
14	**229**	2-(5-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-195	338
14	**230**	3-fluoro-5-{7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il}benzonitrilo	185-188	364.2
14	**231**	3-fluoro-5-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo	238-244	350.1
2	**232**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3'S,4'S)-4'-hidroxi-1,3'-bipirrolidin-l'-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-232	425.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
27*	**237**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-224	382.2
2	**238**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-177	395.5
2*	**239**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	143-149	383.5
14	**240**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-210	404.5
14	**241**	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-193	390.5
14	**242**	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.2
14	**243**	7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	388.3
14	**244**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-187	390.5
34*	**245**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona	174-176	363.2
2	**246**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aR)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5 (1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-209	395.2
2	**247**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-191	378.2
23	**248**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxi etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	134-137	408.2
35*	**249**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona	194-196	377.2
24	**250**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-181	380.3
23	**251**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(l-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-196	392.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
25	**252**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-174	394.2
14	**253**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-207	392.2
14	**254**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	406.1
14	**255**	7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-260 (DR)	418.1
14	**256**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-234	392.1
2	**257**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215 (S), 246-251	407.3
9	**258**	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	404.3
9	**259**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimeti lpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-260	418.3
2	**260**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3aR,6aS)-5-metilhxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-218	421.2
2	**261**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-171	423.3
22	**262**	7-[(lR,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-194	390.2
26*	**263**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	146-150	364.2
14	**264**	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	203-207	390.2
14	**265**	2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-175	376.2
14	**266**	2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	390.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**267**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3aR,6aS)-5-metilhxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-204	402.2
29	**268**	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	308 (D)	379.2
16	**269**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	283-286	393.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	**281**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-5-(propan-2-il)hxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-192	423.3
2	**282**	7-[(3R)-3-(dimeti lamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-191	383.3
14	**283**	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	406.3
14	**284**	7-[(8aR)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	418.2
14	**285**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	420.2
27	**286**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-220	393.1
16	**287**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-	245-251	395.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
39	**295**	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	269-275	407.3
39	**296**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	279-282	407.3
39	**297**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-257	421.3
39	**298**	2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-160	397.2
37	**299**	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-180	377.2
23	**300**	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(l-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-181	391.3
2	**301**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-201	395.2
37	**302**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	359.2
23	**303**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	132-135	373.3
23	**304**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	128-131	387.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
36	**309**	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	408.2
36	**310**	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	422.1
2	**311**	7-[(3aR,6aS)-5-etilhxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-167	409.1
22	**312**	2-(3-fhioro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	211-215	366.1
2	**313**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-1-metiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	223-227	409.1
2	**314**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-184	395.2
23	**315**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(l-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-190	380.1
24	**316**	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	278-281	354.1
25	**317**	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-205	368.1
23	**318**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	151-154	405.2
23	**319**	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(l-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-162	419.3
25	**320**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(lR,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.2
2	**321**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.1
54*	**322**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	115-117	375.3
54	**323**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	ND	375.1

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
39	**324**	7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona	288-290	403.2
39	**325**	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3- benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona	>300	389.2
45	**326**	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona	288-290	375.2
2	**327**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-202	383.1
2	**328**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	141-145	411.2
25	**329**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(l-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-203	382.2
53	**330**	7-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	141 (S), 158-161	435.3
39	**331**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-262	423.2
2	**332**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-233	409.3
2	**333**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148 (S), 168-177	409.3
9	**334**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	169-171	404.4
9	**335**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.4
9	**336**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-218	416.3
9	**337**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	416.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
9	**338**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	251-253	404.4
9	**339**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	418.4
9	**340**	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-	195-197	404.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**352**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(l-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-193	415.5
49*	**353**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	365.1
23	**354**	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	413.4
23	**355**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-189	415.4
23	**356**	7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-193	427.4
23	**357**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-	ND	429.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
22	**366**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(metilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	392.3
23	**367**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	162-164	406.2
23	**368**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[etil(metil)amino]ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	132-134	420.4
23	**369**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[metil(propil)amino]ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	116-118	434.4
23	**370**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	392.3
46	**371**	7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-178	364.3
46	**372**	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.2
16	**373**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-264	421.3
16	**374**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-	287-292	437.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**379**	7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-178	432.3
55	**380a**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	NI	NI
45	**381**	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-194	392.2
45	**382**	7-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-200	378.2
14	**383**	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-240	406.3
37	**384**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	124-126	375.2
16	**385**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-262	437.5
23	**386**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-195 (DR)	434.3
23	**387**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	153-163	420.4
23	**388**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.4
22	**389**	2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (D)	378.3
23	**390**	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-189	418.4
23	**391**	2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-178	392.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**393**	7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-180	419.2
23	**394**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	417.2
23	**395**	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	415.3
23	**396**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	128-130 (DR)	403.2
39	**397**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	247-249	404.5
56*	**398**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	195-200	365.3
9	**399**	7-[(lS,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-221	388.3
39	**400**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(lS,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-191	402.3
39	**401**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-177	416.4
57*	**402**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-208	365.4
24	**403**	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	122-125	354.3
25	**404**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	155-157	394.4
24	**405**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[cis-4-(metilamino)ciclohexil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	156-158	394.4
24	**406**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	126-129	366.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
53*	**407**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-184	437.5
22	**408**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-	171-177	392.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
57	**421**	clorhidrato de 2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (1:1)	ND	360.1
23	**422**	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	374.3
23	**423**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-227	388.4
24	**424**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	222-224	377.1
9	**425**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-218	444.4
9	**426**	7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(4,6-	236-238	458.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
53	**435**	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	149-155	451.5
25	**436**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-162	422.4
14	**437**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	429.4
51	**438**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	298-300	360.1
25	**439**	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	391.4
9	**440**	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-240 (DR)	376.2
9	**441**	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-240 (DR)	376.2
9	**442**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	390.3
37*	**443**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-203	358.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**449**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148-150	372.3
23	**450**	2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-216	362.4
9	**451**	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	446.5
24	**452**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.4
25	**453**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	389.3
25	**454**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	403.3
2	**455**	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-[(8aR)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-184	435.3
53	**456**	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-metoxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-182	453.3
9	**457**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-271	404.2
2	**458**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-256	430.3
2	**459**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-241	432.4
25	**460**	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-230	374.3
25	**461**	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[1-	215-218	402.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**463**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-174	386.3
23	**464**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-154	400.4
24	**465**	2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	350.3
9	**466**	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-230 (DR)	390.3
9	**467**	7-[(8aR)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-250 (DR)	402.3
9	**468**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	404.3
9	**469**	7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	406.3
25	**470**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-161	402.4
23	**471**	7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	402.3
9	**472**	7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-244	376.2
38	**473**	2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-265 (DR)	359.2
37	**474**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	358.4
37	**475**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	374.4
25	**476**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-228	372.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**477**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	386.4
23	**478**	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	388.4
23	**479**	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	415.3
22	**480**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	>300	387.4
23	**481**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	401.4
23	**482**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	415.5
23	**483**	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	427.4
23	**484**	2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	126-128 (DR)	373.2
23	**485**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	387.3
50*	**486**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	376.3
50	**487**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	390.2
50	**488**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	390.3
14	**489**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	375.3
14	**490**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	361.3
14	**491**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	209-212	403.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**492**	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.4
23	**493**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	205-207	388.4
16	**494**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-268	423.4
39	**495**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-245	437.5
39	**496**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-	234-245	437.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**506**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	234-236	373.3
23	**507**	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	387.4
2	**508**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	241-252	418.5
2	**509**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	213-222	404.5
2	**510**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-253	418.4
2	**511**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-245	432.5
60*	**512**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	ND	376.4
25	**513**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	265-267	390.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	**520**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.3
58	**521**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	ND	361.4
25	**522**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	260-262	375.2
25	**523**	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	253-255	389.3
25	**524**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	289-291	409.3
25	**525**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	284-286	423.2
25	**526**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxi etil)piperidin-4-il]-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	255-257	439.3
50	**527**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-262	404.3
50	**528**	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	418.3
50	**529**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	420.3
25	**530**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	419.3
9	**531**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-	246-248	420.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
43	**534**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-{(3S)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-205	497.3
39	**535**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	253-257	449.3
39	**536**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-232	463.3
43	**537**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-234	453.3
43	**538**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-219	451.3
43	**539**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	270-274	437.3
43	**540**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-{(3S)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-181	481.3
39	**541**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-194	435.3
39	**542**	7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-246	433.4
39	**543**	7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-267	447.3
2	**544**	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.3
14	**545**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	375.3
9	**546**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-233	390.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
9	547	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	404.5
9	548	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	418.5
9	549	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	434.5
9	550	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	432.5
9	551	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	460.6
14	552	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	389.5
14	553	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	375.4
25	554	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-220	402.4
16	555	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	272-277	361.3
24	556	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-260	360.3
39	557	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	285-288	375.3
39	558	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	219-222	389.3
25	559	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-260	374.3
25	560	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-233	388.4
2	561	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	210-219	404.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	562	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	273-283	418.4
2	563	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-253	418.4
2	564	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	297-310	432.4
23	565	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	400.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
23	**577**	7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	248-250	402.2
25	**578**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	374.3
25	**579**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	277-280	375.3
25	**580**	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	389.3
25	**581**	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	405.3
53	**582**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-259	462.4
53	**583**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-241	446.4
2	**584**	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-203	404.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
25	**593**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	403.4
25	**594**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	419.4
25	**595**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	437.3
53	**596**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-236	432.4
53	**597**	7-{4-[bis(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-227	492.4
25	**598**	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	205-207	406.3
25	**599**	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	266-268	439.3
25	**600**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	150-152	431.3
50	**601**	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	404.3
39	**602**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	210-212	430.3
51*	**603**	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	268-270	360.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
25	**608**	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	402.5
53	**609**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-232	448.4
53	**610**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-227	418.4
53	**611**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-225	446.4
25	**612**	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	388.5
25	**613**	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	404.5
25	**614**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	388.5
25	**615**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	402.5
25	**616**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	416.5
25	**617**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.5
9	**618**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	432.5
9	**619**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	432.5
9	**620**	7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	430.5
39	**621**	7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	275-278	444.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
39	**622**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-208	446.5
39	**623**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	444.5
39	**624**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-187	460.5
40*	**625**	2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	406.5
40*	**626**	2-(4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	280-283	392.4
25	**627**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-231	403.3
25	**628**	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-251	415.2
39*	**629**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-259	418.5
39	**630**	7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	432.5
39	**631**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-propilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	446.5
39	**632**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-241	448.5
9	**633**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	418.4
9	**634**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-232	458.6

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
9	**635**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	404.4
9	**636**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-180	418.4
16	**637**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-271	389.4
16	**638**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-	230-234	403.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
39	**649**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	217-220	447.4
39	**650**	7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	209-212	457.4
39	**651**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	447.4
39	**652**	7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	457.5
59	**653**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.4
25	**654**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	261-263	404.5
25	**655**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-	273-275	418.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
43	**663**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-188	435.5
43	**664**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-247	436.5
43	**665**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	450.6
43	**666**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-257	450.6
43	**667**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(3-fluoropropil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	464.6
43	**668**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	435.6
43	**669**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	449.6
43	**670**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{(3R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	492.4
24	**671**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	247-255	389.3
25	**672**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-	237-248	403.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
16	**676**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	417.3
39	**677**	2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-266	405.3
39	**678**	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-262	419.3
25	**679**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	431.5
25	**680**	7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-199	429.5
25	**681**	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-229	443.5
25	**682**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	445.5
9	**683**	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-229	402.4
9	**684**	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-240	416.5
9	**685**	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	430.5
9	**686**	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	446.5
25	**687**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-187	417.4
41*	**688**	2-[4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-248	405.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
14	**689**	2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	292-294	375.3
39	**690**	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	283-285	389.3
58	**691**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	215-217	375.4
58	**692**	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	249-251	361.3
25	**693**	7-[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	503.5
42*	**694**	7-[1-(1,3-dihidroxipropan-2-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	463.6
62*	**695**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	403.4
24	**696**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-224	388.3
25	**697**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	402.4
25	**698**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-200	416.5
25	**699**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-247	432.4
39	**700**	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	217-220	417.4
39	**701**	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	179-182	431.4
25	**702**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-240	417.4
25	**703**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	224-233	433.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
25	**704**	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-237	443.5
25	**705**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	222-227	388.3
2	**706**	7-[4-(dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-239	432.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
47	**717**	2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-209	429.5
25	**718**	7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-231	414.4
25	**719**	7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-241	402.5
2	**720**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-264	390.4
24	**721**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	211 (S), 223-227	374.3
27	**722**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-252	405.4
9	**723**	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-	250-252	404.4

H

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
63*	**731**	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	403.3
2	**732**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-251	418.5
16	**733**	2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	325-328	429.3
16	**734**	7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	303-306	443.2
16	**735**	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	>320	443.2
16	**736**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	293-296	457.3
2	**737**	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	418.5
14	**738**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	375.4
24	**739**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	374.4
52	**740**	7-(3-aminoprop-1-in-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-	242-244	345.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
38	**745**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	443.5
45	**746**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-242	402.4
2	**747**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-249	416.4
62	**748**	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-241	417.4
62	**749**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	403.4
14	**750**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	308-310	389.4
39	**751**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	403.4
25	**752**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	388.3
25	**753**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	162-164	402.4
2	**754**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-243	375.3
2	**755**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.4
2	**756**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.3
2	**757**	7-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-228	390.4
2	**758**	7-[3-(dietilamino)azetidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-	231-233	418.5

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	**759**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-237	416.4
9	**760**	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	404.4
45	**761**	7-[(3aR,6aS)-hxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	430.4
38	**762**	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-260	401.4
38	**763**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	287-289	387.4
45*	**764**	7-[(3S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	390.4
2	**765**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	430.5
24	**766**	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	403.4
2	**767**	7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	416.4
14	**768**	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	389.5
52*	**769**	7-[3-(dimetilamino)propil]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	136-138	377.3
39	**770**	7-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	418.4
24	**771**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	241-249	403.4
24	**772**	9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-217	374.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
22	**773**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	265 (D)	401.3
25	**774**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-227	417.3
51	**775**	2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-	220-222	374.2

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
2	**787**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-236	418.4
2	**788**	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-228	418.4
2	**789**	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-241	432.4
25	**790**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-208	431.4
22	**791**	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	>240 (D)	373.3
25	**792**	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-237	457.3

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
16	**801**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	423.5
16	**802**	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	361.5
36	**803**	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(8aS)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	420.6
65*	**804**	7-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	416.2
14	**805**	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.1
16	**806**	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	443.6
16	**807**	2-metil-6-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]imidazo[1,2-a]piridine-8-carbonitrilo	ND	400.6
16	**808**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.5
16	**809**	7-(4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	401.4
25	**810**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-	ND	392.4

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
9	**815**	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.7
16	**816**	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-8a-metilhxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	433.6
9	**817**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	432.6
9	**818**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	444.6
16	**819**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.7
16	**820**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	415.7
16	**821**	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(8a-metilhxahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	429.7
9	**822**	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	432.6
9	**823**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	434.6
9	**824**	7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	392.6
9	**825**	7-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.6
9	**826**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{metil[2-(metilamino)etil]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	392.6
16	**827**	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-	ND	403.7

Ej	Cpd	Nombre	M.P.	MS
16	**828**	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.7
27	**829**	7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	407.6
27	**830**	7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	393.6
27	**831**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	419.5
27	**832**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	433.6
27	**833**	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	449.6
27	**834**	7-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	407.6
9	**835**	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-5-metilhxahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	416.5

o una sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero del mismo.

La Tabla 2 proporciona además ciertos compuestos aislados de una forma de sal de un compuesto de la Fórmula (I) que pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo indicado al sustituir los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados. La preparación de cualquier base libre, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero de una forma de sal de un compuesto de la Fórmula (I) también se contempla y se incluye adicionalmente dentro del alcance de la descripción en la presente. En donde una forma de base libre del compuesto no se aísla de la forma de sal, una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede esperarse que realice las reacciones requeridas para preparar y aislar la

forma de base libre del compuesto.

El término “Cpd” representa el Número de compuesto, el término “Ex” representa “el Número de Ejemplo” (en donde * indica que el Ejemplo correspondiente para el Compuesto se proporciona en lo anterior), el término “M.P.” representa “Punto de Fusión (°C)”, el término “MS” representa “Picos de Espectroscopia de Masa *m/z* $[M+H]^+$, $[M+2+H]^+$, $[M-H]^-$ o $[M+2-H]^-$”, el término “D” representa “Descomposición/Descompuesto”, el término “DR” representa “Margen de Descomposición”, el término “S” representa “Se suaviza” y el término “ND” indica que el valor “No se Determinó”.

Ej.	Cpd	Nombre	M.P	MS
1	71	Clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	290(D)	359.2
33	203	Acetato de 7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona	188-192	396.2
55*	380	Trifluoroacetato de 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (1:1)	230-235	378.2
57	413	Clorhidrato de 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (1:2)	>300	373.3

o una base libre, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero del mismo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Para describir en más detalle y asistir en el entendimiento de la presente descripción, los siguientes ejemplos biológicos no limitantes se ofrecen para ilustrar más completamente el alcance de la descripción y no se interpretarán como específicamente como limitantes del alcance de la misma. Tales variaciones de la presente descripción pueden ser ahora conocidas o desarrolladas después, lo cual puede estar dentro del

alcance de alguien con experiencia en el arte para comprobar, se consideran que caen dentro del alcance de la presente descripción y como se reclama en lo sucesivo. Estos ejemplos ilustran la prueba de ciertos compuestos descritos en la presente *in vitro* y/o *in vivo* y demuestra la utilidad de los compuestos para el tratamiento de SMA al mejorar la inclusión de exón 7 de SMN2 en ARNm transcrital del gen de SMN2. Los compuestos de la Fórmula (I) mejoran la inclusión de exón 7 de SMN2 en ARNm transcrito del gen de SMN2 e incremente los niveles de proteína de Smn producidos a partir del gen de SMN2, y por lo tanto puede utilizarse para tratar SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo.

<u>Ejemplo 1</u>

Constructo de Minigen de SMN2

Preparación del Constructo de Minigen

El ADN correspondiente a una región del gen de *SMN2* inicia a partir del extremo 5’ del exón 6 (ATAATTCCCCC) (**SEQ ID NO. 14**) y termina en el residuo 23 de ácido nucleico del exón 8 (CAGCAC) (**SEQ ID NO. 15**) se amplificó por PCR utilizando los siguientes cebadores:

Cebador directo: 5’-CGCGGATCCATAATTCCCCCACCACCTC-3’ (**SEQ ID NO. 16**)

Cebador inverso: 5’-CGCGGATCCGTGCTGCTCTATGCCAGCA-3’ (**SEQ ID NO. 17**)

El extremo 5’ de cada cebador se diseñó al agregar un sitio de reconocimiento de la endonucleasa de restricción de BamHI tanto en el extremo 5’ del exón 6 (GGATCC) (**SEQ ID NO. 18**) y el extremo 3’ después del 23er nucleótido del exón 8. Utilizando los sitios de reconocimiento de endonucleasa de restricción de BamHI, el fragmento PCR se clonó en un derivado del vector de pcADN 3.1/Higro original el cual se modificó como se describe en La Publicación de Patente de los Estados Unidos US2005/0048549.

Nuevos UTR se agregaron al vector modificado utilizando el sitio HindIII y el sitio de restricción BamHI que comprende un 5’DEG UTR: 5’-TAGCTTCTTACCCGTACTCCACCGTTGGCAGCACGATCGCACGTCCCACGTGAACCA

TTGGTAAACCCTG-3’ (**SEQ ID NO. 19**) se clonó en el vector pcADN3.1/Higro modificado junto con un codón de inicio corriente arriba del sitio de restricción de BamHI, y;

un 3’DEG UTR: 5’-ATCGAAAGTACAGGACTAGCCTTCCTAGCAACCGCGGGCTGGGAGTCTGAGACAT CACTCAAGATATATGCTCGGTAACGTATGCTCTAGCCATCTAACTATTCCCTATGTCT TATAGGG-3’ (**SEQ ID NO. 20**) se clonó en el vector pcADN3.1/Higro modificado utilizando el sitio de reconocimiento de endonucleasa de restricción NotI y el sitio de reconocimiento de endonucleasa de restricción Xhol con un codón de paro inmediatamente corriente abajo del sitio de restricción NotI. Además, el gen de luciferasa de luciérnaga que carece de codón de inicio se clonó en el vector utilizando los sitios de restricción BamHI y NotI.

El minigen resultante comprende, en orden de 5’ a 3’: 5’-DEG UTR, el codón de inicio, seis nucleótidos adicionales que forman un sitio de restricción de BamHI, los residuos de ácido nucleico del exón 6, los residuos de ácido nucleico de intrón 6 de SMN2, los residuos de ácido nucleico del exón 7 de SMN2, los residuos de ácido nucleico de intrón 7 de SMN2, y los primeros 23 residuos de ácido nucleico del exón 8 de *SMN2*, seis nucleótidos adicionales que forman un sitio de restricción de BamHI y el gen luciferasa de luciérnaga que carece del codón de inicio.

Un residuo sencillo de adenina se insertó después del nucleótido 48 del exón 7 de SMN2 por mutagénesis sitio-dirigida. Este constructo de minigen se denomina como SMN2-A.

Los transcriptos de SMN2 derivados de los minigenes que contienen el exón 6 al 8 y los intrónes que intervienen recapitulan el empalme de sus pre-ARNm endógenos (Lorson et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, 96 (11), 6307). Generó un constructo reportero empalmado alternativo de SMN2 que contiene exón 6 al 8 y los intrónes que intervienen seguidos por el gen reportero de luciferasa. Las características más destacadas de este constructo son la carencia del codón de inicio en el gen de luciferasa, la inactivación del codón de terminación (en el marco de lectura abierta que codifica la proteína de SMN) del exón 7 por inserción de un nucleótido después del ácido nucleico 48 del exón 7 y la adición de un codón de inicio (ATG) inmediatamente corriente arriba del exón 6. Una adenina sencilla (SMN2-A) se insertó después del residuo nucleico

48 del exón 7.

El minigen de SMN2 se diseñó de modo que el reportero de luciferasa se encuentre en el marco con el codón de inicio de ATG inmediatamente corriente arriba del exón 6 cuando el exón 7 se encuentra presente en el ARNm y el reportero de luciferasa se encuentra fuera del marco con el codón de inicio de ATG inmediatamente corriente arriba del exón 6 si el exón 7 de SMN2 se retira durante el empalme del pre-ARNm. Además, en la ausencia del exón 7, el marco de lectura abierta que inicia a partir del codón de inicio de ATG inmediatamente corriente arriba del exón 6 contiene un codón de paro en el fragmento del exón 8 de SMN. De este modo, en la presencia de los compuestos que incrementan la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARNm transcrito a partir del gen de SMN2, se producen más transcriptos que contienen el exón 7 y más reportero funcional. Una ilustración esquemática de esta descripción puede encontrarse en la Figura 1.

La secuencia de ADN del minigen a partir de la **SEQ ID NO. 21** del constructo de SMN2-A se proporcionó en la Figura 2a. Una imagen de la subsecuencia del minigen de SMN2-A se muestra en la Figura 2b.

Ejemplo 2

Ensayo de RT-qPCR de empalme de ARNm del minigen de SMN2 en células cultivadas

El ensayo basado en PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) se utiliza para cuantificar el nivel de ARNm del minigen de SMN2 de longitud completa que contiene el exón 7 de SMN2 en una línea celular de HEK293H transfectada de manera estable con tal minigen y se trató con un compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Células de HEK293H	Catálogo de ATCC No. CRL-1573
Regulador de lisis de células a CT	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Catálogo: 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11960-044
Placas de fondo plano de 96 pozos	Becton Dickinson No. de Catálogo: 353072
Mezcla de enzima de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Parte: 4388520

Protocolo. Las células HEK293H transfectadas de manera estable con el constructor de minigen de SMN2-A descrito en lo anterior (10,000 células/pozo) se sembraron en 200 µL del medio de cultivo celular (DMEM más 10% de FBS, con 200 µg/mL de higromicina) en placas de fondo plano de 96 pozos y la placa se arremolinó inmediatamente para asegurar la dispersión apropiada de las células, formando una monocapa uniforme de células. Las células permiten unirse durante al menos 4-6 horas. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva de concentración de 7 puntos. Una solución del compuesto de prueba (1 µL, 200x en DMSO) se agregaron a cada pozo que contenía células y la placa se incubó durante 24 horas en una incubadora de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Se prepararon 2 réplicas para cada concentración del compuesto de prueba. Las células después se lisaron en el regulador de lisis de célula Ct y el lisado se almacenó a -80°C.

El minigen de SMN2-A de longitud completa y el ARNM de GAPDH se cuantificaron utilizando los siguientes cebadores y sondas proporcionados en la Tabla 3. El cebador A directo de SMN (SEQ ID NO. 1) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 7 (nucleótido 22 a nucleótido 40), el cebador A inverso de SMN (SEQ ID NO. 2) se hibrida a una secuencia de nucleótido en la secuencia de codificación de luciferasa de luciérnaga, la sonda A de SMN (SEQ ID NO. 3) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 7 (nucleótido 50 a nucleótido 54) y EL exón 8 (nucleótido 1 a nucleótido 21). La combinación de estos tres oligonucleótidos solo detecta minigenes SMN1 o SMN2 (RT-

qPCR) y no detectará los genes SMN1 o SMN2 endógenos.

Tabla 3

Cebadores/Sondas	Secuencia	Fuente
Cebador A Directo de SMN	**SEQ ID NO.1**: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC[1]
Cebador A Inverso de SMN	**SEQ ID NO.2**: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC[1]
Sonda A Directa de SMN	**SEQ ID NO.3**: 6FAM-AAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGC-TAMRA	PTC[1]
Sonda Directa de hGAPDH	**SEQ ID NO.4**: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT- TAMRA	LTI[2]
Cebador Director de hGAPDH	**SEQ ID NO.5**: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI[2]
Cebador Inverso de hGAPDH	**SEQ ID NO.6**: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI[2]

[1] cebadores y sondas diseñados por PTC Therapeutics, Inc.; [2] Comercialmente disponible de Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen).

Los cebadores directos e inversos de SMN se utilizan en concentraciones finales de 0.4 µM. La sonda de SMN se utiliza en una concentración final de 0.15 µM. Los cebadores GAPDH se utilizan a concentraciones finales de 0.2 µM y la sonda a 0.15 µM.

La mezcla del minigen de SMN2-GAPDH (15 µL de volumen total) se preparó al combinar 7.5 µL del regulador de RT-PCR 2x, 0.4 µL de la mezcla de enzima RT-PCR 25x, 0.75 µL de la mezcla de cebador-sonda de GAPDH 20x, 4.0075 µL de agua, 2 µL de lisado celular diluido 10 veces, 0.06 µL de cebador director de SMN 100 µM, 0.06 µL de cebador inverso SMN 100 µM, y 0.225 µL de sonda de SMN 100 µM.

La PCR se llevó a cabo a las siguientes temperaturas durante tiempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95°C (10 min); Etapa 3: 95°C (15 seg); Etapa 4: 60°C (1 min); después se repiten las Etapas 3 y 4 durante un total de 40 ciclos.

Cada mezcla de reacción contiene tanto minigen de SMN2-A y los juegos de cebadores/sonda de GAPDH (diseño múltiple), permitiendo la medición simultánea de los niveles de dos transcriptos.

Dos productos SMN empalmados se generaron a partir del minigen de SMN2. El primer producto empalmado que contiene el exón 7, que corresponde al ARNm

de SMN2 de longitud completa, se denomina en la presente utilizando el término “minigen de SMN2 de FL”. El segundo producto empalmado que carece de exón 7 se denomina en la presente utilizando el término “minigen de SMN2 Δ7”.

El incremento ARNm del minigen de SMN2 de FL en relación con aquel en las células tratadas con el vehículo control se determina a partir de los datos de PCR en tiempo real utilizando a un método ΔΔCt modificado (como se describe en Livak y Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8). La eficiencia (E) de amplificación se calcula a partir de la pendiente de la curva de amplificación para el minigen de SMN2 de FL y GAPDH individualmente. Las abundancias del minigen de SMN2 de FL y GAPDH se calcularon después como $(1 + E)^{-Ct}$, donde Ct es el valor de umbral para cada amplicón. La abundancia del minigen de SMN2 de FL se normalizó a la abundancia de GAPDH. La abundancia del minigen SMN2 de FL se normalizó a partir de las muestras tratadas con el compuesto de prueba se dividió después por la abundancia de minigen de SMN2 de FL normalizada a partir de las células tratadas con el vehículo para determinar el nivel de ARNm de SMN2 de FL en relación con el vehículo control.

Resultados. Como se observa en la Figura 3, las células tratadas con el Compuesto 6 (Figura 3a) y el Compuesto 170 (Figura 3b) incrementaron el ARNm del minigen de SMN2 de FL a bajas concentraciones. Los dos compuestos de prueba restauraron completamente el exón 7 de exclusión en relación con las células no tratadas.

Los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos descrita en la presente, la Tabla 4 proporciona la $EC_{1.5x}$ para la producción de la ARNm de SMN2 de longitud completa que se obtiene a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados para cada compuesto de prueba de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Biológico 2. El término “$EC_{1.5x}$ para la producción del ARNm de SMN2 de longitud completa” se define como aquella concentración del compuesto de prueba que es efectiva para incrementar la cantidad de ARNm de SMN2 de longitud completa a un nivel de 1.5 veces mayor en relación con aquellas de las células tratadas por el vehículo. Una $EC_{1.5x}$ para la producción de ARNm de SMN2 de longitud completa entre > 3 μM y ≤ 30 μM se indica por un asterisco (*), una $EC_{1.5x}$ entre > 1 μM y ≤ 3 μM se indica por dos asteriscos (**), una $EC_{1.5x}$ entre > 0.3 μM y ≤ 1 μM se indica por tres asteriscos (***), una $EC_{1.5x}$ entre

> 0.1 μM y ≤ 0.3 μM se indica por cuatro asteriscos (****) y una $EC_{1.5x}$ ≤ 0.1 μM se indica por cinco asteriscos (*****).

Tabla 4

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
1	***	280	**	558	**
2	**	281	****	559	**
3	***	282	***	560	**
4	**	283	*****	561	*****
5	*	284	***	562	***
6	*****	285	*****	563	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
7	***	286	***	564	**
8	****	287	*****	565	*****
9	**	288	*****	566	*****
10	**	289	*****	567	****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	*****	570	***
14	**	293	*****	571	***
15	**	294	*****	572	***
16	**	295	*****	573	***
17	**	296	*****	574	***
18	***	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	**	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	**	579	****
23	*	302	*****	580	*****
24	**	303	*****	581	****
25	**	304	*****	582	*****
26	*	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	*	307	*****	585	*****
29	*	308	*****	586	****
30	*****	309	*****	587	*****
31	**	310	*****	588	*****
32	**	311	****	589	****
33	**	312	*****	590	***
34	**	313	**	591	***
35	*	314	*****	592	****
36	*	315	*****	593	*****
37	**	316	****	594	****
38	*	317	***	595	*****
39	*	318	*****	596	*****
40	*	319	*****	597	****
41	***	320	***	598	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
42	**	321	**	599	*****
43	****	322	*****	600	****
44	**	323	****	601	*****
45	*	324	***	602	*****
46	**	325	***	603	****
47	**	326	**	604	***
48	*	327	*****	605	***
49	*	328	*****	606	*****
50	*	329	*****	607	*****
51	*	330	****	608	****
52	*	331	*****	609	*****
53	**	332	***	610	*****
54	**	333	****	611	***
55	**	334	*****	612	*****
56	**	335	*****	613	*****
57	*	336	****	614	*****
58	*	337	*****	615	*****
59	**	338	*****	616	*****
60	**	339	*****	617	*****
61	***	340	*****	618	*****
62	****	341	***	619	****
63	**	342	*****	620	***
64	*	343	*****	621	***
65	*	344	****	622	**
66	***	345	*****	623	*****
67	****	346	*****	624	*****
68	****	347	*****	625	**
69	***	348	****	626	***
70	**	349	*****	627	****
71	**	350	*****	628	***
72	*****	351	*****	629	*****
73	*	352	*****	630	*****
74	*****	353	****	631	****
75	*****	354	*****	632	*****
76	***	355	*****	633	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
77	***	356	*****	634	*****
78	**	357	****	635	*****
79	****	358	*****	636	*****
80	**	359	*****	637	*****
81	***	360	**	638	*****
82	**	361	****	639	*****
83	***	362	***	640	*****
84	**	363	***	641	*****
85	**	364	**	642	*****
86	****	365	****	643	****
87	****	366	*****	644	****
88	**	367	*****	645	*****
89	**	368	*****	646	***
90	**	369	*****	647	*****
91	**	370	****	648	*****
92	**	371	****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****
94	**	373	*****	651	*****
95	**	374	*****	652	*****
96	***	375	*****	653	*****
97	**	376	*****	654	*****
98	**	377	***	655	*****
99	***	378	*****	656	*****
100	***	379	****	657	*****
101	***	380	****	658	*****
102	***	381	****	659	*****
103	***	382	*****	660	*****
104	***	383	***	661	*****
105	****	384	*****	662	*****
106	***	385	*****	663	*****
107	***	386	***	664	***
108	****	387	***	665	****
109	*****	388	*****	666	****
110	****	389	**	667	*****
111	****	390	***	668	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
112	***	391	**	669	*****
113	**	392	****	670	*****
114	**	393	*****	671	*****
115	*****	394	****	672	*****
116	****	395	***	673	*****
117	*****	396	****	674	*****
118	****	397	*****	675	*****
119	****	398	***	676	*****
120	*****	399	***	677	*****
121	*****	400	****	678	*****
122	**	401	****	679	*****
123	**	402	*****	680	*****
124	***	403	*****	681	*****
125	***	404	***	682	***
126	****	405	****	683	*****
127	***	406	***	684	****
128	***	407	*****	685	****
129	***	408	*****	686	***
130	**	409	*****	687	*****
131	*****	410	*****	688	**
132	*****	411	*****	689	****
133	*****	412	*****	690	*****
134	*****	413	*****	691	*****
135	*****	414	*****	692	****
136	*****	415	*****	693	**
137	****	416	*****	694	*****
138	****	417	****	695	*****
139	**	418	*****	696	*****
140	**	419	****	697	*****
141	*****	420	*****	698	*****
142	***	421	*****	699	*****
143	*****	422	*****	700	*****
144	*****	423	*****	701	*****
145	**	424	*****	702	*****
146	**	425	*****	703	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
147	**	426	***	704	****
148	****	427	**	705	*****
149	***	428	***	706	*****
150	***	429	*****	707	*****
151	****	430	*****	708	*****
152	****	431	*****	709	*****
153	***	432	*****	710	*****
154	**	433	*****	711	*****
155	****	434	***	712	*****
156	***	435	****	713	*****
157	**	436	***	714	*****
158	**	437	****	715	*****
159	**	438	*****	716	*****
160	*****	439	****	717	****
161	***	440	*****	718	*****
162	***	441	*****	719	*****
163	**	442	*****	720	*****
164	***	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	***	445	*****	723	*****
167	*****	446	*****	724	***
168	***	447	****	725	****
169	*****	448	*****	726	***
170	*****	449	*****	727	*****
171	*****	450	***	728	****
172	*****	451	*****	729	****
173	***	452	*****	730	*****
174	**	453	*****	731	*****
175	*****	454	*****	732	***
176	***	455	****	733	*****
177	****	456	****	734	*****
178	***	457	*****	735	*****
179	***	458	*****	736	*****
180	**	459	*****	737	*****
181	**	460	****	738	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
182	***	461	***	739	*****
183	**	462	*****	740	***
184	**	463	*****	741	*****
185	*****	464	****	742	****
186	*****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	*****
188	****	467	*****	745	*****
189	***	468	*****	746	*****
190	***	469	****	747	*****
191	**	470	*****	748	*****
192	**	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****
194	*****	473	*****	751	*****
195	*****	474	*****	752	*****
196	*****	475	***	753	*****
197	****	476	*****	754	*****
198	*****	477	*****	755	*****
199	***	478	*****	756	*****
200	**	479	*****	757	***
201	*****	480	*****	758	***
202	***	481	*****	759	****
203	**	482	*****	760	*****
204	*****	483	*****	761	*****
205	***	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	*****	486	*****	764	**
208	*****	487	****	765	**
209	*****	488	*****	766	*****
210	*****	489	****	767	*****
211	*****	490	*****	768	*****
212	****	491	***	769	****
213	****	492	***	770	*****
214	***	493	*****	771	*****
215	***	494	*****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
217	***	496	*****	774	*****
218	****	497	*****	775	***
219	*****	498	*****	776	**
220	***	499	*****	777	**
221	*****	500	****	778	*****
222	***	501	****	779	*****
223	***	502	*****	780	*****
224	***	503	*****	781	*****
225	**	504	*****	782	*****
226	***	505	*****	783	*****
227	**	506	*****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	*****	786	****
230	***	509	*****	787	*****
231	***	510	*****	788	*****
232	**	511	*****	789	*****
233	***	512	*****	790	*****
234	*****	513	****	791	*****
235	***	514	****	792	*****
236	**	515	*****	793	*****
237	**	516	*****	794	*****
238	***	517	*****	795	*****
239	**	518	*****	796	*****
240	*****	519	*****	797	**
241	****	520	****	798	*****
242	*****	521	****	799	*****
243	*****	522	*****	800	*****
244	*****	523	*****	801	****
245	***	524	****	802	**
246	**	525	****	803	*****
247	*****	526	***	804	*****
248	***	527	*****	805	****
249	***	528	*****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
252	****	531	****	809	*****
253	**	532	*****	810	*****
254	****	533	*****	811	***
255	***	534	*****	812	*****
256	***	535	*****	813	*****
257	*****	536	*****	814	*****
258	*****	537	*****	815	*****
259	*****	538	*****	816	*****
260	****	539	*****	817	*****
261	*****	540	*****	818	****
262	****	541	****	819	*****
263	***	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	**	544	*****	822	****
266	**	545	****	823	*
267	*****	546	*****	824	***
268	*****	547	*****	825	***
269	*****	548	*****	826	****
270	*****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	****	829	****
273	*****	552	***	830	*****
274	*****	553	****	831	****
275	*****	554	****	832	****
276	***	555	**	833	*****
277	**	556	***	834	*****
278	**	557	**	835	*****
279	****				

Ejemplo 3

Ensayo de RT-qPCR de empalme del ARNm de SMN2 endógeno en células cultivadas

El ensayo a base de PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) se utiliza para cuantificar LOS niveles de la longitud completa y ARNm de SMN2 Δ7 en células primarias y líneas celulares que contienen el gen de SMN2 se trató con un compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Células de humano con SMA Tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)
Regulador de lisis de células	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Catálogo: 4399002

Protocolo. Se sembraron células de paciente GM03813 con SMA (5,000 células/pozo) en 200 µL del medio de cultivo celular (DMEM más FBS al 10%) en placas de fondo plano de 96 pozos y la placa se arremolinó inmediatamente para asegurar la dispersión apropiada de células, formando una monocapa uniforme de células. A las células se les permitió unirse durante al menos 4-6 horas. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se agregó una solución del compuesto de prueba (1 µL, 200x de DMSO) a cada pozo de prueba y se agregó 1 µL de DMSO a cada pozo de control. La placa se incubó durante 24 horas en una incubadora de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Las células después se lisaron en el regulador de lisis de célula a Ct y el lisado se almacenó a -80°C.

Se identificaron los productos empalme específicos de SMN2 y el ARNm de GAPDH utilizando los siguientes cebadores y sondas en la Tabla 5. El cebador B directo de SMN de FL (SEQ ID NO. 7) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 7 (nucleótido 32 a nucleótido 54) y el exón 8 (nucleótido 1 a nucleótido 4), cebador B Directo SMN Δ7 (SEQ ID NO. 8) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 6

(nucleótido 87 a nucleótido 111) y el exón 8 (nucleótido 1 a nucleótido 3), el cebador B Inverso de SMN (SEQ ID NO. 9) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 8 (nucleótido 39 a nucleótido 62), la Sonda B de la sonda SMN (SEQ ID NO. 10) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 8 (nucleótido 7 a nucleótido 36). Estos cebadores y sondas hibridan a la secuencia de nucleótido común a los ARNm de SMN1 y SMN2 humanos. Puesto que las células de paciente con SMA utilizados en el Ejemplo 3 contienen sólo el gen de SMN2, la RT-qPCR puede cuantificar solamente los ARNm de SMN2 de longitud completa y Δ7.

Tabla 5

Cebador/Sonda	**Secuencia**	**Fuente**
Cebador B Directo de SMN FL	**SEQ ID NO.7**: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC[1]
Cebador B Directo de SMN Δ7	**SEQ ID NO.8**: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC[1]
Cebador B Inverso SMN	**SEQ ID NO.9**: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC[1]
Sonda B Directa de SMN	**SEQ ID NO.10**: 6FAM-CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	PTC[1]
Sonda Directa de hGAPDH	**SEQ ID NO.4**: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI[2]
Cebador Director de hGAPDH	**SEQ ID NO.5**: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI[2]
Cebador Inverso de hGAPDH	**SEQ ID NO.6**: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI[2]

[1] Cebadores y sondas diseñados por PTC Therapeutics, Inc.; [2] Comercialmente disponible de Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen).

Los cebadores directos e inversos de SMN se utilizan en concentraciones finales de 0.4 μM. La sonda de SMN se utiliza en una concentración final de 0.15 μM. Los cebadores de GAPDH se utilizan a concentraciones finales de 0.1 μM y la sonda a 0.075

µM.

La mezcla de SMN-GAPDH (volumen total de 10 µL) se preparó al combinar 5 µL del regulador RT-PCR 2x, 0.4 µL de la mezcla de enzima de RT-PCR 25x, 0.25 µL de la mezcla de cebador-sonda de GAPDH 20x, 1.755 µL de agua, 2.5 µL de lisado celular, 0.04 µL de SMN FL 100 µM o cebador directo de SMN Δ7, 0.04 µL de cebador inverso de SMN 100 µM, y 0.015 µL de sonda 100 µM.

La PCR se llevó a cabo a las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95°C (10 min); Etapa 3: 95°C (15 seg); Etapa 4: 60°C (1 min); después, se repitieron las Etapas 3 y 4 durante un total de 40 ciclos.

Cada mezcla de reacción contiene cualquiera de los conjuntos de cebadores/sondas de SMN2 de FL y GAPDH o SMN2 Δ7 y GAPDH (diseño múltiple), permitiendo la medición simultánea de los niveles de dos transcriptos.

El gen endógeno de SMN2 da lugar a dos ARNm empalmados alternativamente. La ARNm de SMN2 de longitud completa que contiene el exón 7 se denomina en la presente utilizando el término “SMN2 de FL”. El ARNm truncado que carece del exón 7 se denomina en la presente utilizando el término “SMN2 Δ7”.

El incremento de ARNm de SMN2 de FL y disminución de SMN2 de Δ7 en relación con aquellos en las células tratadas con el vehículo control se determinaron a partir de los datos de PCR en tiempo real utilizando un método de ΔΔCt modificado (como se describe en Livak y Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8). La eficiencia (E) de amplificación se calcula a partir de la pendiente de la curva de amplificación para SMN2 de FL, SMN2 Δ7, y GAPDH individualmente. Las abundancias de SMN2 de FL, SMN2 Δ7, y GAPDH se calcularon después como $(1 + E)^{-Ct}$, donde Ct es el valor de umbral para cada amplicón. Las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 se normalizaron para la abundancia de GAPDH. Las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 normalizados a partir de las muestras tratadas con el compuesto de prueba se dividieron entonces por las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 normalizados, respectivamente, a partir de las células tratadas con el vehículo para determinar los niveles de ARNm de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 en relación con el vehículo control.

Resultados. Como se observa en la Figura 4, las células se trataron con concentraciones incrementadas del Compuesto 6 (Figura 4a) y el Compuesto 170 (Figura

4b) contienen progresivamente más ARNm de SMN2 de FL y menos ARNm de SMN2 de Δ7 que aquellos tratados con el vehículo, indicando una corrección del empalme alternativo de SMN2.

Ejemplo 4

Ensayo de empalme por RT-PCR semi-cuantitativa de punto final de ARNm de SMN2 endógena en células cultivadas

El ensayo de empalme por PCR de transcripción inversa de punto final se utiliza para visualizar y cuantificar los niveles de la longitud completa de ARNm de SMN2 Δ7 en células primarias y líneas celulares que contienen el gen de SMN2 se trató con un compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Células humanas SMA de Tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)
Regulador de lisis de célula a Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Catálogo: 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11960-044
Placas de fondo plano de 96 pozos	Becton Dickinson No. de Catálogo: 353072
Mezcla de super de polimerasa HiFi Taq Platino	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11304-016
Kit de enzima RT iScript	BioRad: No. de Catálogo: 170-8890
Gel de bromuro de etidio y agarosa E al 2% Combo Doble de 48 Pozos	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: G8008-02
Sistema de Documentación en Gel	Sistema de información de imágenes de UVP Gel Doc It 310

Protocolo. Se sembraron células de paciente con SMA GM03813 (5,000 células/pozo) en 200 µL del medio de cultivo celular (DMEM más FBS al 10%) en placas de fondo plano de 96 pozos y la placa se arremolinó inmediatamente para asegurar la dispersión apropiada de células, formando una monocapa uniforme de células. Las células permiten unirse durante al menos 4-6 horas. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva de concentración de 7 puntos. Una solución del compuesto de prueba (1 µL, 200x en DMSO) se agregó a

cada pozo de prueba y 1 µL DMSO se agregó a cada pozo de control. La placa se incubó durante 24 horas en una incubadora de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Las células después se lisaron en el regulador de lisis de células a Ct y el lisado se almacenó a -80°C.

ARNm de SMN de FL y Δ7 se identificaron utilizando los siguientes cebadores en la Tabla 6. Estos cebadores hibridan a una secuencia de nucleótido en el exón 6 (C Directa de SMN, SEQ ID NO. 11) (nucleótido 43 a nucleótido 63) y EL exón 8 (C Inverso de SMN, SEQ ID NO. 12) (nucleótido 51 a nucleótido 73) común a ARNm de SMN1 y SMN2 humano. Puesto que las células del paciente con SMA utilizados en el Ejemplo 4 contienen sólo el gen de SMN2, RT-PCR sólo puede visualizar y cuantificar los SMN2 de ARNm de longitud completa y SMN2 de Δ7.

Tabla 6

Cebador	Secuencia	Fuente
C Directa de SMN	**SEQ ID NO.11**: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC[1]
C Inversa de SMN	**SEQ ID NO.12**: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC[1]

[1] cebadores diseñados por PTC Therapeutics, Inc.

Para sintetizar ADNc, 5 µL de lisado, 4 µL de la mezcla de reacción iScript 5x, 1 µL de transcriptasa inversa, y 10 µL de agua se combinaron y se incubaron 5 min a 25°C seguido por 30 min a 42°C, seguido por 5 min a 85°C. La solución de ADNc se almacenó a -20°C.

Para realizar la PCR de punto final, 5 µL de ADNc, 0.2 µL de cebador directo de 100 µM, 0.2 µL de cebador inverso de 100 µM, y 22.5 µL de la mezcla de super polimerasa se combinaron en una placa de PCR con semifaldón de 96 pozos. La PCR se llevó a cabo a las siguientes temperaturas durante tiempo indicado: Etapa 1: 94°C (2 min), Etapa 2: 94°C (30 seg), Etapa 3: 55°C (30 seg), Etapa 4: 68°C (1 min), después se repiten las Etapas 2 a 4 durante un total de 33 ciclos, después se mantuvieron a 4°C.

Se separaron electroforéticamente 10 µL de cada muestra PCR en un gel de agarosa E al 2% durante 14 minutos teñidas con reactivos de tinción de de ADN de doble hebra (ADNds) (por ejemplo, bromuro de etidio) y se visualizaron utilizando un formador de imagen en gel.

Resultados. Como se observa en la Figura 5, las células se trataron con

concentraciones incrementadas del Compuesto **6** (Figura 5a) o el Compuesto **170** (Figura 5b) contienen progresivamente más ARNm de SMN2 de FL y menos ARNm de SMN2 de Δ7, indicando una corrección del empalme alternativo de SMN2.

Ejemplo 5

Ensayo de empalme por RT-qPCR del ARNm de SMN2 en tejidos animales

El ensayo basado en PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) se utilizó para cuantificar los niveles de ARNm de SMN2 la longitud completa y Δ7 en tejidos de ratones que se trataron con compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Tejidos a partir de del alelo C/C-de ratones con SMA	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 008714 (B6.129-*Smn1*$^{tm5(Smn/SMN2)Mrph}$/J)
Tejidos de ratones con SMA △7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}/J)
Mezca de Enzima RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) Parte No.: 4388520 (también incluido en el Kit de ID AgPath No. de Catálogo: 4387391)
Regulador de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) Parte No.: 4388519 (también incluido en el Kit de ID AgPath No. de Catálogo: 4387391)
Kit de RT-PCR de ID-AgPath One-Step	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Catálogo: 4387391
Cebadores y sondas de GAPDH de ratón	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Applied Biosystems) No. de Catálogo:4352339E
Reactivo de Lisis QIAzol	Qiagen No. de Catálogo: 79306
Kit del Lípido	Qiagen No. de Catálogo: 74804

Protocolo. Los ratones con SMA con alelo C/C se trataron por alimentación por sonda oral dos veces por día (BID) durante 10 días con los compuestos de prueba re-suspendidos en HPMC al 0.5% y Tween-80 al 0.1 %. Las muestras de tejido se recolectaron y se congelaron instantáneamente para purificación de ARN.

Las muestras de tejido (20-40 mg) se homogenizaron en Reactivo de Lisis QIAzol durante 2 minutos a 20 Hz en TissueLyser II utilizando una perla de acero inoxidable. Después de la adición de cloroformo, el homogenizado se separó en fases acuosas y orgánicas por centrifugación. El ARN dividido en la fase acuosa superior se extrajo y el etanol se agregó para proporcionar las condiciones de unión apropiadas. La muestra entonces se aplicó a la columna de giro NReasy a partir del Mini Kit RNeasy, donde el ARN total se unió a la membrana. El ARN se eluyó en agua libre de RNasa después se almacenó a -20°C y se analizó subsecuentemente utilizando el RT-qPCR TaqMan en el Termociclador 7900HT. El ARN total se diluyó diez veces y se agregaron 2.5 µL de la muestra diluida a la mezcla de RT-qPCR TaqMan.

Los productos empalmados de SMN2 se identificaron utilizando los siguientes cebadores y sondas en la Tabla 7. El cebador B Directo de SMN de FL (SEQ ID NO. 7) se hibrida a una secuencia de nucleótidos en exones 7 y 8, el cebador B Directo de SMN Δ7 (SEQ ID NO. 8) se hibrida a una secuencia de nucleótido en los exones 6 y 8, el cebador B Inverso de SMN (SEQ ID NO. 9) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 8, la Sonda B de la sonda SMN (SEQ ID NO. 10) se hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 8. Estos cebadores y sondas hibridan a la secuencia de nucleótido comunes para los ARNm de SMN1 y SMN2 humanos. Puesto que las células del paciente con SMA utilizadas en el Ejemplo 5 contienen sólo el gen de SMN2, la RT-qPCR puede cuantificar solamente los ARNm de SMN2 de longitud completa y Δ7.

Tabla 7

Cebador/Sonda	Secuencia	Fuente
Cebador B Directo de SMN de FL	**SEQ ID NO.7**: GCTC AC ATTC CTT AAATT A AGGAGAAA	PTC[1]
Cebador B Director de SMN de △7	**SEQ ID NO.8**: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC[1]
Cebador B Inverso de SMN	**SEQ ID NO.9**: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC[1]
Sonda B Directa de SMN	**SEQ ID NO.10**: 6FAM-CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	PTC[1]

[1] Cebadores y sondas diseñados por PTC Therapeutics, Inc.

Los cebadores directos e inversos de SMN se utilizan en concentraciones finales de 0.4 µM. La sonda de SMN se utiliza en una concentración final de 0.15 µM. La mezcla de SMN-GAPDH (10 µL de volumen total) se preparó al combinar 5 µL del regulador RT-PCR 2x, 0.4 µL de la mezcla de enzima de RT-PCR 25x, 0.5 µL de la mezcla de cebador-sonda de GAPDH 20x, 1.505 µL de agua, 2.5 µL de solución de ARN, 0.04 µL de cebador directo de 100 µM, 0.04 µL de cebador inverso de 100 µM, y 0.015 µL de sonda de SMN 100 µM.

Cada ciclo de PCR se llevó a cabo en las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado: Etapa 1: 48°C (15 min); Etapa 2: 95°C (10 min); Etapa 3: 95°C (15 seg); Etapa 4: 60°C (1 min); después, se repitieron las Etapas 3 y 4 durante un total de 40 ciclos.

Cada mezcla de reacción contiene cualquiera de los conjuntos de cebadopres/sonda de SMN2 de FL y mGAPDH o SMN2 Δ7 y mGAPDH (diseño múltiple), permitiendo la medición simultánea de los niveles de dos transcriptos.

El incremento de ARNm de SMN2 de FL y disminución de SMN2 de Δ7 en relación con aquellos en tejidos de animales tratados con control de vehículo se determinaron a partir de los datos de PCR en tiempo real utilizando un método ΔΔCt modificado (como se describe en Livak y Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8). La eficiencia de amplificación (E) se calculó a partir de la pendiente de la curva de amplificación para SMN2 de FL, SMN2 Δ7, y GAPDH individualmente. Las abundancias

de SMN2 de FL, SMN2 Δ7, y GAPDH–CH se calcularon después como $(1 + E)^{-Ct}$, donde Ct es el valor de umbral para cada amplicón. Las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 se normalizaron para la abundancia de GAPDH. Las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 normalizados a partir de las muestras tratadas con el compuesto de prueba se dividieron entonces por las abundancias de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 normalizados, respectivamente, a partir de las células tratadas con el vehículo para determinar los niveles de ARNm de SMN2 de FL y SMN2 Δ7 en relación con el vehículo control.

Resultados. Como se observa en la Figura 6, los tejidos de animales tratados con el Compuesto **6** (Figura 6a) y el Compuesto **170** (Figura 6b) contuvieron sustancialmente más ARNm de SMN2 de FL y menos ARNm de SMN2 de Δ7 que aquellos tratados con el vehículo, indicando una corrección del empalme alternativo de SMN2.

Ejemplo 6

Ensayo de empalme por RT-PCR semi-cuantitativa de punto final de ARNm de SMN2 endógeno en tejidos animales

El ensayo de empalme PCR de transcripción inversa de punto final (RT-PCR) se utilizó para cuantificar los niveles de ARNm de SMN2 de longitud completa y de Δ7 en tejidos de ratones tratados con el compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Tejido a partir del alelo C/C de ratones SMAT	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 008714 (B6.129-*Smn1*$^{tm5(Smn/SMN2)Mrph}$/J)
Tejido de ratones con SMA △Exon7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}/J)
Kit para lípidos Qiagen RNeasy	Qiagen No. de Catálogo: 74804
Mezcla de Polimeraza de ADN HiFi Taq Platino	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11304-016
Kit enzimático RT iScript	BioRad No. de Catálogo: 170-8890
Placa PCR con Semifaldón de 96 pozos Twin.tec	Eppendorf No. de Catálogo: 951020389
Combo Doble de 48 pozos de geles de agarosa E y bromuro de etidio al 2%	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: G8008-02
Sistema de Documentación en Gel	Sistema de Información de Imágenes de UVP Gel Doc It 310

Protocolo. Los alelo C/C de ratones con SMA se trataron por alimentación por sonda oral BID durante 10 días con los compuestos de prueba en HPMC al 0.5% y Tween-80 al 0.1%. Las muestras de tejido se recolectaron y se congelaron instantáneamente para purificación de ARN.

Las muestras de tejido (20-40 mg) se homogenizaron en Reactivo de Lisis QIAzol durante 2 minutos a 20Hz en el TissueLyser II utilizando una perla de acero inoxidable. Después de la adición de cloroformo, el homogenizado se separó en fases acuosas y orgánicas por centrifugación. El ARN dividido en la fase acuosa superior se extrajo y se agregó etanol para proporcionar las condiciones de unión apropiadas. La muestra entonces se aplicó a la columna de giro NReasy a partir del Mini Kit RNeasy, donde el ARN total se unió a la membrana. El ARN se eluyó en agua libre de RNasa después se almacenó a -20°C.

Los productos empalmados de SMN2 se identificaron utilizando los siguientes cebadores de amplificación en la Tabla 8. Estos cebadores hibridan a una secuencia de nucleótido en el exón 6 (D Directo de SMN, SEQ ID NO. 13) (nucleótido 22 a nucleótido 46) y el exón 8 (C Inverso de SMN, SEQ ID NO. 12), común para el ARNm de SMN1 y SMN2 humanos.

Tabla 8

Cebador	Secuencia	Fuente
D Directo de SMN	**SEQ ID NO.13**: ATATGTCCAGATTCTCTTGATGATG	PTC[1]
C Inverso de SMN	**SEQ ID NO.12**: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC[1]

[1] Cebadores diseñados por PTC Therapeutics, Inc.

Para sintetizar ADNc, combinar 1 µL de la solución de ARN (25-50 ng), 4 µL de la mezcla de reacción iScript 5x, 1 µL de transcriptasa inversa, y 10 µL de agua se combinaron y se incubaron a 25°C durante 5 min seguido por 42°C durante 30 min seguido por 85°C durante 5 min. La solución de ADNc se almacenó a -20°C.

Para realizar la PCR de punto final, 5 µL de ADNc, 0.2 µL de cebador

directo de 100 µM, 0.2 µL de cebador inverso de 100 µM, y 22.5 µL de la super mezcla de polimerasa se combinaron en una placa de PCR con semifaldón de 96 pozos. La PCR se llevó a cabo a las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado: Etapa 1: 94°C (2 min), Etapa 2: 94°C (30 seg), Etapa 3: 55°C (30 seg), Etapa 4: 68°C (1 min), después se repitieron las Etapas 2 a 4 durante un total de 33 ciclos, después se mantuvieron a 4°C.

Se separaron 10 µL de cada muestra de PCR electroforéticamente en un gel de agarosa E al 2% durante 14 minutos teñidos con reactivos de tinción de ADNds (por ejemplo, bromuro de etidio) y se visualizaron utilizando un formador de imagen en gel.

Resultados. Como se observa en la Figura 7, los tejidos de ratones se trató con concentraciones incrementadas del Compuesto **6** (Figura 7a) y el Compuesto **170** (Figura 7b) contienen progresivamente más ARNm de SMN2 de FL y menos ARNm de SMN2 de Δ7, indicando una corrección del empalme alternativo de SMN2.

Ejemplo 7

Ensayo de proteína de Smn en células cultivadas

El ensayo de HTRF de SMN (fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo) se utiliza para cuantificar el nivel de proteína de Smn en células de fibroblasto de pacientes con SMA tratados con los compuestos de prueba. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 9.

Materiales

Material	**Fuente**
Células con SMA Tipo 1 humano	GM03 813 (Coriell Institute)
Cocktel inhibidor de proteasa	Roche Applied Science No. de Catálogo: 11836145001
Anti-SMN d2	Blue cap Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN
Anti-SMN kriptato	Red cap Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN
Regulador de reconstitución de SMN	Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN-Buffer
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11960-044
Regulador de Lisis RIPA	Tris-HCl 20 mM pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 1 nM, NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 1%
Regulador de diluyente	Tris-HCl 20 mM pH 7.5, NaCl 150 mM
Lector de Placa de Envisión	Perkin Elmer No. de Modelo: 2103

Protocolo. Las células se descongelaron y se cultivaron en DMEM-FBS al 10% durante 72 horas. Las células se tripsinaron, contaron y re-suspendieron a una concentración de 25,000 células/mL en DMEM-FBS al 10%. La suspensión celular se colocó en placas en 5,000 células por pozo en una placa de microtitulación de 96 pozos y se incubaron durante 3 a 5 horas. Para proporcionar una señal de control, tres (3) pozos en la placa de 96 pozos no se recibieron células y, de este modo, sirvieron como placas control Blanco. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se transfirió 1 µL de la solución del compuesto de prueba a los pozos que contenían células y las células se incubaron durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Se establecieron las muestras por triplicado para cada concentración del compuesto de prueba. Después de 48 horas, se removió el sobrenadante de los pozos y se agregaron 25 µL del regulador de lisis RIPA, que contiene inhibidores de proteasa, se agregaron a los pozos y se incubaron con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 25 µL del diluyente y después se transfirieron 35 µL del lisado resultante a una placa de 384 pozos, donde cada pozo contuvo 5 µL de la solución de anticuerpo (dilución de 1:100 del anti-SMN d2 y anti-SMN criptato en el regulador de reconstitución de SMN). La placa se centrifugó durante 1 minuto para llevar la solución al fondo de los pozos, después se incubó durante la noche a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia para cada pozo de la placa a 665 nm y 620 nm en un lector de placa de multi-etiqueta En Vision (Perkin-Elmer).

La señal de fluorescencia normalizada se calculó para cada muestra, Blanco y pozo de vehículo control al dividir la señal a 665 nm por la señal a 620 nm. Se normalizaron los conteos de señal para posible fluorescencia por enfriamiento brusco debido al efecto de matriz de lisado. El valor de ΔF (una medición de abundancia de proteína de Smn como un valor porcentual) para cada pozo de muestra se calculó al restar la fluorescencia promedio normalizada para los pozos de control Blanco de la fluorescencia normalizada para cada pozo de muestra, dividiendo entonces esta diferencia por la fluorescencia promedio normalizada para los pozos de control Blanco y multiplicar los valores resultantes por 100. El valor de ΔF para cada pozo de muestra representa la abundancia de proteína de Smn a partir de las muestras tratadas con el

compuesto de prueba. El valor de ΔF para cada pozo de muestra se divide por el valor ΔF para los pozos de control de vehículo para calcular las veces de incremento en la abundancia de proteína de Smn en relación con el vehículo control.

Resultados. Como se observa en la Figura 8, las células de fibroblasto de paciente de Tipo 1 tratadas con el Compuesto **6** (Figura 8a) y el Compuesto **170** (Figura 8b) muestra un incremento dependiente de la dosis en la expresión de proteína Smn como se mide por el ensayo de HTRF de SMN.

Para los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos descrita en la presente, la Tabla 9 proporciona la $EC_{1.5x}$ para la expresión de proteína de Smn que se obtuvo a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados para cada compuesto de prueba de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Biológico 7. El término "$EC_{1.5x}$ para la expresión de proteína de Smn" se define como aquella concentración del compuesto de prueba que es efectiva en producir 1.5 veces la cantidad de la proteína de Smn en una célula de fibroblasto de paciente con SMA comparada con la cantidad producida a partir del DMSO del vehículo control. Una $EC_{1.5x}$ para la expresión de proteína de Smn entre > 3 μM y ≤ 10 μM se indica por un asterisco (*), una $EC_{1.5x}$ entre > 1 μM y ≤ 3 μM se indica por dos asteriscos (**), una $EC_{1.5x}$ entre > 0.3 μM y ≤ 1 μM se indica por tres asteriscos (***) y una $EC_{1.5x}$ < 0.3 μM se indica por cuatro asteriscos (****).

Tabla 9

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
3	**	380	***	626	**
6	***	381	*	627	**
8	**	382	***	628	*
18	**	384	****	629	****
20	**	385	***	630	****
22	**	393	***	631	***
24	*	396	***	632	****
30	**	397	****	633	****
43	**	398	**	634	****
61	***	399	***	635	****
62	***	400	***	636	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
66	*	401	***	637	****
67	***	402	**	638	****
69	***	403	**	639	****
71	*	404	**	640	****
72	***	405	***	641	****
74	***	406	*	642	****
75	****	409	****	643	***
79	***	410	****	644	***
82	**	412	****	645	****
84	**	413	****	646	**
85	*	414	***	647	****
86	****	416	**	648	****
87	***	417	**	649	****
90	*	420	****	650	****
95	**	422	**	651	****
96	***	423	***	652	****
99	***	424	****	653	****
100	***	425	****	654	****
102	***	426	***	655	****
105	***	427	*	656	****
106	**	428	**	657	****
109	****	429	****	658	****
115	****	430	****	659	****
116	*	431	****	660	****
117	****	432	****	661	****
118	***	437	***	662	****
119	***	438	****	663	****
120	****	439	**	664	***
121	****	440	****	665	****
127	*	441	****	666	***
129	*	442	****	667	****
130	*	443	****	668	****
131	**	444	**	669	****
132	****	445	***	670	****
133	****	446	**	671	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
134	****	448	****	672	****
135	****	449	****	673	****
136	****	451	***	674	****
137	***	452	****	675	****
138	***	453	****	676	***
141	****	454	****	677	***
143	****	457	****	678	****
144	****	458	***	679	****
148	**	460	***	680	****
150	**	461	**	681	****
152	****	462	****	682	**
160	***	463	***	683	***
161	**	464	**	684	***
162	**	466	***	685	**
164	**	467	****	686	**
167	**	468	***	687	****
169	****	469	***	688	**
170	****	470	****	689	***
171	****	471	****	690	***
172	****	472	****	691	****
175	***	473	****	692	***
176	*	474	****	693	**
179	***	475	**	694	****
180	**	476	****	695	****
182	***	477	****	696	****
186	***	478	****	697	****
188	***	480	****	698	****
189	***	481	****	699	****
190	**	482	*	700	****
191	**	484	****	701	****
192	**	485	****	702	****
193	****	486	****	703	****
194	****	487	****	704	****
195	***	488	****	705	****
196	****	489	**	706	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
197	****	490	***	707	****
198	****	491	**	708	****
199	**	492	**	709	****
201	***	493	***	710	****
204	****	494	****	711	****
208	***	495	****	712	****
209	****	496	****	713	****
210	****	497	***	714	****
211	****	498	****	715	****
212	****	499	****	716	***
213	****	500	***	717	***
214	**	501	***	718	***
218	**	502	****	719	****
219	****	503	****	720	****
221	****	504	****	721	****
224	***	505	****	722	****
229	*	506	****	723	****
230	**	507	***	724	***
231	**	508	***	725	***
234	****	509	***	726	**
235	**	510	****	727	****
236	*	511	**	728	****
240	****	512	****	729	***
241	****	513	****	730	****
242	****	514	**	731	****
243	****	515	****	732	***
244	****	516	****	733	****
247	****	517	****	734	****
248	***	518	****	735	****
250	****	519	****	736	****
251	****	520	****	737	****
252	***	521	****	738	****
254	**	522	***	739	****
256	**	523	****	740	***
257	**	524	***	741	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
258	***	525	***	742	***
259	***	526	**	743	****
260	**	527	****	744	***
261	****	528	****	745	****
262	***	529	***	746	****
263	***	530	****	747	****
264	****	531	***	748	****
267	****	532	****	749	****
268	****	533	***	750	****
269	****	534	****	751	****
270	****	535	***	752	****
271	****	536	****	753	****
272	****	537	****	754	****
273	****	538	***	755	****
274	****	539	****	756	****
275	****	541	***	757	***
283	****	542	***	759	***
284	***	543	****	760	****
285	****	544	***	761	****
286	***	545	****	762	****
287	****	546	****	763	****
288	****	547	****	764	*
289	****	548	****	765	**
290	****	549	****	766	****
291	****	550	****	767	****
292	****	551	****	768	****
293	****	552	***	769	***
294	*	553	****	770	***
295	****	554	****	771	****
296	****	555	**	772	****
297	****	556	**	773	****
299	****	561	****	774	****
300	****	563	****	777	**
302	****	565	***	778	***
303	****	566	****	779	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
304	****	567	***	780	****
305	****	568	****	781	****
306	****	569	****	782	****
307	****	570	**	783	****
308	****	571	**	784	***
309	****	572	**	785	****
310	***	573	**	786	***
312	****	576	****	787	****
314	***	577	****	788	****
316	**	578	****	789	****
317	**	579	***	790	****
318	****	580	***	791	****
319	****	581	***	792	***
320	**	582	****	793	****
322	***	583	****	794	****
323	**	584	****	795	****
326	**	585	****	796	****
327	****	586	****	797	*
329	**	587	****	798	****
331	****	588	****	799	****
333	**	589	***	800	****
334	****	590	**	801	***
335	****	591	**	802	*
336	****	592	***	803	****
337	****	593	****	804	****
338	****	594	***	805	***
339	****	595	****	806	****
340	****	596	****	807	****
341	***	597	***	808	****
342	****	598	***	809	****
343	****	599	****	810	****
344	***	600	**	811	***
346	****	601	***	812	****
349	**	602	****	813	****
350	****	603	***	814	****

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
351	****	604	****	815	****
352	****	605	***	816	****
354	***	606	**	817	****
355	***	607	****	818	***
356	***	608	**	819	****
357	***	609	****	820	****
358	**	610	****	821	****
359	**	612	****	822	***
366	****	613	****	824	*
367	*	614	****	825	**
368	***	615	****	826	**
369	**	616	****	827	***
370	***	617	****	828	****
371	***	618	****	829	**
372	****	619	***	830	***
373	****	620	**	831	**
374	****	621	****	832	***
375	****	622	**	833	**
376	***	623	****	834	****
377	**	624	****	835	****
378	**				

Para los compuestos de la Fórmula (I) o una forma de los mismos descrita en la presente, la Tabla 10 proporciona las veces máximas (Veces) de incremento de la proteína de Smn que se obtuvo a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados para cada compuesto de prueba de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Biológico 7. Un incremento máximo de veces de ≤ 1.2 se indica por un asterisco (*), un incremento en veces entre > 1.2 y ≤ 1.35 se indica por dos asteriscos (**), un incremento en veces entre > 1.35 y ≤ 1.5 se indica por tres asteriscos (***), un incremento en veces entre > 1.5 y ≤ 1.65 se indica por cuatro asteriscos (****) y un incremento en veces > 1.65 se indica por cinco asteriscos (*****).

Tabla 10

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
1	**	280	*	558	**
2	**	281	**	559	*
3	***	282	**	560	*

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
4	*	283	****	561	****
5	*	284	****	562	**
6	****	285	*****	563	*****
7	***	286	****	564	*
8	****	287	*****	565	****
9	***	288	*****	566	*****
10	**	289	****	567	****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	****	570	****
14	***	293	*****	571	****
15	***	294	***	572	****
16	*	295	****	573	****
17	*	296	*****	574	**
18	****	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	****	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	*	579	*****
23	***	302	*****	580	*****
24	***	303	****	581	*****
25	*	304	*****	582	*****
26	**	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	**	307	****	585	*****
29	***	308	*****	586	*****
30	****	309	****	587	****
31	*	310	***	588	*****
32	*	311	**	589	****
33	*	312	****	590	****
34	**	313	*	591	****
35	*	314	****	592	*****
36	*	315	***	593	*****
37	*	316	*****	594	****
38	*	317	****	595	****

Cpd	Veces
39	*
40	*
41	***
42	*
43	***
44	*
45	**
46	***
47	***
48	*
49	*
50	**
51	**
52	*
53	*
54	*
55	*
56	*
57	*
58	*
59	*
60	*
61	****
62	*****
63	**
64	**
65	**
66	***
67	***
68	**
69	****
70	*
71	****
72	***
73	**

Cpd	Veces
318	*****
319	****
320	****
321	***
322	****
323	***
324	***
325	***
326	***
327	****
328	***
329	****
330	**
331	*****
332	*
333	****
334	*****
335	*****
336	*****
337	*****
338	*****
339	*****
340	*****
341	*****
342	*****
343	*****
344	*****
345	***
346	****
347	***
348	**
349	***
350	*****
351	*****
352	****

Cpd	Veces
596	****
597	****
598	*****
599	*****
600	****
601	****
602	****
603	*****
604	*****
605	*****
606	****
607	*****
608	****
609	*****
610	*****
611	***
612	*****
613	*****
614	*****
615	****
616	*****
617	*****
618	*****
619	*****
620	***
621	*****
622	****
623	*****
624	*****
625	**
626	*****
627	****
628	****
629	*****
630	*****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
74	*****	353	**	631	*****
75	*****	354	****	632	*****
76	**	355	****	633	*****
77	**	356	****	634	*****
78	*	357	****	635	*****
79	****	358	***	636	*****
80	*	359	***	637	*****
81	**	360	*	638	*****
82	*****	361	***	639	*****
83	*	362	***	640	****
84	*****	363	**	641	*****
85	***	364	*	642	*****
86	****	365	***	643	*****
87	****	366	****	644	*****
88	**	367	***	645	*****
89	***	368	****	646	*****
90	***	369	***	647	*****
91	**	370	*****	648	*****
92	**	371	****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****
94	***	373	****	651	*****
95	****	374	*****	652	*****
96	****	375	****	653	*****
97	**	376	***	654	*****
98	***	377	****	655	****
99	****	378	****	656	****
100	*****	379	***	657	*****
101	***	380	****	658	*****
102	*****	381	***	659	*****
103	***	382	****	660	****
104	***	383	**	661	*****
105	****	384	*****	662	*****
106	****	385	*****	663	*****
107	**	386	*	664	*****
108	***	387	**	665	*****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
109	****	388	***	666	*****
110	***	389	**	667	*****
111	***	390	*	668	*****
112	***	391	*	669	*****
113	***	392	***	670	*****
114	***	393	***	671	*****
115	****	394	**	672	*****
116	***	395	**	673	****
117	****	396	****	674	*****
118	*****	397	*****	675	*****
119	*****	398	*****	676	*****
120	*****	399	****	677	*****
121	*****	400	****	678	*****
122	***	401	*****	679	*****
123	*	402	****	680	*****
124	**	403	****	681	*****
125	***	404	****	682	*****
126	**	405	****	683	*****
127	***	406	***	684	*****
128	***	407	***	685	****
129	***	408	**	686	*****
130	***	409	*****	687	****
131	***	410	*****	688	***
132	*****	411	***	689	****
133	****	412	*****	690	****
134	*****	413	****	691	*****
135	****	414	*****	692	*****
136	*****	415	***	693	****
137	*****	416	***	694	*****
138	*****	417	****	695	*****
139	***	418	***	696	*****
140	***	419	**	697	*****
141	*****	420	****	698	*****
142	***	421	***	699	*****
143	*****	422	***	700	*****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
144	****	423	****	701	*****
145	*	424	*****	702	*****
146	*	425	*****	703	*****
147	*	426	*****	704	****
148	***	427	***	705	*****
149	**	428	***	706	*****
150	****	429	****	707	*****
151	***	430	****	708	*****
152	*****	431	*****	709	*****
153	**	432	*****	710	*****
154	*	433	***	711	*****
155	**	434	**	712	*****
156	***	435	***	713	*****
157	**	436	**	714	*****
158	*	437	****	715	*****
159	***	438	*****	716	*****
160	***	439	***	717	*****
161	***	440	****	718	****
162	****	441	*****	719	****
163	***	442	*****	720	*****
164	****	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	**	445	***	723	*****
167	***	446	***	724	*****
168	*	447	*	725	*****
169	****	448	*****	726	****
170	*****	449	****	727	*****
171	*****	450	**	728	*****
172	*****	451	*****	729	*****
173	**	452	*****	730	*****
174	**	453	*****	731	*****
175	****	454	*****	732	****
176	***	455	**	733	*****
177	***	456	***	734	*****
178	**	457	*****	735	****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
179	*****	458	****	736	*****
180	****	459	***	737	*****
181	*	460	****	738	*****
182	****	461	****	739	*****
183	**	462	*****	740	*****
184	**	463	*****	741	*****
185	***	464	****	742	*****
186	****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	***
188	*****	467	*****	745	*****
189	****	468	****	746	*****
190	****	469	*****	747	*****
191	****	470	****	748	*****
192	*****	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****
194	*****	473	*****	751	*****
195	****	474	****	752	*****
196	****	475	***	753	*****
197	*****	476	*****	754	*****
198	****	477	****	755	*****
199	****	478	*****	756	*****
200	*	479	**	757	****
201	***	480	*****	758	***
202	**	481	****	759	*****
203	*	482	***	760	*****
204	****	483	**	761	*****
205	**	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	***	486	****	764	***
208	***	487	****	765	****
209	****	488	****	766	*****
210	****	489	****	767	*****
211	****	490	*****	768	*****
212	****	491	****	769	*****
213	***	492	****	770	****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
214	****	493	****	771	*****
215	***	494	****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****
217	***	496	*****	774	*****
218	***	497	****	775	***
219	****	498	*****	776	**
220	**	499	*****	777	***
221	*****	500	*****	778	*****
222	***	501	*****	779	*****
223	***	502	*****	780	*****
224	****	503	*****	781	*****
225	*	504	*****	782	*****
226	*	505	****	783	*****
227	***	506	****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	****	786	****
230	****	509	****	787	*****
231	****	510	*****	788	*****
232	*	511	****	789	*****
233	*	512	*****	790	*****
234	*****	513	*****	791	*****
235	****	514	*****	792	*****
236	***	515	*****	793	*****
237	***	516	****	794	*****
238	**	517	*****	795	*****
239	*	518	****	796	*****
240	****	519	*****	797	***
241	*****	520	****	798	*****
242	****	521	*****	799	*****
243	****	522	*****	800	*****
244	****	523	*****	801	*****
245	**	524	*****	802	*****
246	*	525	*****	803	*****
247	*****	526	*****	804	*****
248	****	527	*****	805	*****

Cpd	Veces	Cpd	Veces	Cpd	Veces
249	*	528	****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****
252	****	531	*****	809	*****
253	*	532	*****	810	*****
254	***	533	*****	811	*****
255	**	534	*****	812	*****
256	****	535	*****	813	*****
257	****	536	****	814	*****
258	****	537	****	815	*****
259	****	538	****	816	****
260	***	539	****	817	*****
261	****	540	***	818	*****
262	*****	541	*****	819	*****
263	****	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	***	544	****	822	****
266	**	545	*****	823	**
267	*****	546	*****	824	****
268	*****	547	*****	825	*****
269	*****	548	*****	826	*****
270	****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	*****	829	*****
273	*****	552	****	830	*****
274	*****	553	*****	831	****
275	*****	554	*****	832	*****
276	*	555	***	833	*****
277	***	556	***	834	*****
278	**	557	*	835	*****
279	**				

Ejemplo 8

Ensayo para conteo de gemas (conteo de manchas nucleares dependientes de Smn)

El nivel de proteína de Smn se correlaciona directamente con la cantidad de focos nucleares, también conocidos como gemas, producidos después de teñir las

células anticuerpo anti-Smn fluorescentemente etiquetado (Liu y Dreyfuss, EMBO J., 1996, 15:3555). Las gemas son complejos de multi-proteínas cuya formación creada por la proteína de Smn y el ensayo por conteo de gemas se utiliza para evaluar el nivel de la proteína de Smn en la célula. Como se describe en la presente, el ensayo por conteo de gemas se utiliza para cuantificar el nivel de proteína de Smn en células de fibroblasto de paciente con SMA tratado con un compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Anticuerpo Primario de células con SMA de Tipo 1 humano-clón 2B1 anti-SMN de ratón	GM03813 (Coriell Institute) Sigma No. de Catálogo: S2944
Anticuerpo Secundario-Alexa Flúor 555P anti-ratón	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: A21422
Alúmina de Suero Bobino (BSA)	Sigma No. de Catálogo: A3294
Paraformaldehído al 4%	Electron Microscopy Sciences No. de Catálogo: 15710
Bortezomib	LC Labs, No. de Catálogo: B-1408
Triton X-100 al 0.05%	Sigma No. de Catálogo: 93443-100mL
Medio de montaje-Reactivo Antidesvanecimiento de Oro ProLong con DAPI	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) Nos. de Catálogos: P7481 y P36935
Funda de cobertura estéril de 22x22 #1	Fisher No. de Catálogo: 12-548-B
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 11960-044
PBS	Life Technologies, Inc. (anteriormente en Invitrogen) No. de Catálogo: 10010-031
Esmalte de uñas de capa transparente	Revlon brand No. de Catálogo: 1271-76
Microscopio de Fluorescencia Zeiss Axovert 135	Zeiss

Protocolo: Las células se congelaron y se incubaron en DMEM-FBS al 10% durante 72 horas, después se tripsinaron, se contaron y se resuspendieron a 100,000 células/mL en DMEM-FBS al 10%. La célula de suspensión (2 mL) se colocaron en placas en cultivo celular de 6 pozos con una funda de cobertura estéril y se incubaron durante 3 a 5 horas. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva de dilución de 7 puntos. Se agregaron 10 µL de la solución del compuesto de prueba a cada pozo que contenía células y se incubaron durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Duplicados se establecieron para cada concentración del compuesto de prueba. Las células que contenían DMSO en una concentración final de 0.5% se utilizaron como controles.

El medio de cultivo celular se aspiró a partir de las células que contenían fundas de cobertura y se lavaron suavemente tres veces con PBS frío. Las células se fijaron por incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente en formaldehido. Las células entonces se lavaron dos veces con PBS frío seguido por la incubación durante 5 minutos a temperatura ambiente con Triton X-100 al 0.05% en PBS para permeabilizar las células. Después de que las células se lavaron tres veces con PBS frío, se bloquearon con FBS al 10% durante 1 hora. Se agregaron 60 µL del anticuerpo primario diluido 1:1000 en regulador de bloqueo y la mezcla se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con PBS y se agregaron 60 µL del anticuerpo secundario diluido 1:5000 en el regulador de bloqueo, después la mezcla se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Las fundas de cobertura se montan sobre los porta-objetos con la ayuda del medio de montaje y se les permitió secarse durante la noche. El barniz de uña se aplicó al porta-objeto en una funda de cobertura y los porta-objetos se almacenaron, protegidos de la luz. Un Zeiss Axovert 135 con un NA=1.4 objetivo Plan-Apochromat 63x, se utilizó para la detección y conteo de inmunofluorescencia. El número de gemas se contó por >150 núcleos y el % de activación se calculó utilizando DMSO y bortezomib 10 nM como controles. Para cada compuesto de prueba, las células se examinan en todas las longitudes de onda para identificar los

compuestos de prueba con fluorescencia inherente.

Resultados. Como se observa en la Figura 9, las células de pacientes con SMA de Tipo 1 tratadas con el Compuesto **6** (Figura 9a) y el Compuesto **170** (Figura 9b) contienen progresivamente más gemas en relación con las células tratadas con DMSO.

Ejemplo 9

Ensayo de proteína de Smn en neuronas motoras humanas

Se utilizó microscopía confocal inmunofluorescente de Smn para cuantificar el nivel de proteína de Smn en neuronas motoras humanas tratadas con compuestos de prueba.

Protocolo. Las neuronas motoras humanas derivadas de las células iPS con SMA (Ebert et al., Nature, 2009, 457:2770; y, Rubin et al, BMC Biology, 2011, 9:42) se trataron con compuestos de prueba en varias concentraciones durante 72 horas. El nivel de la proteína de Smn en el núcleo celular se cuantificó utilizando inmunotinción de Smn y esencialmente microscopia de fluorescencia confocal como se describe en Makhortova et al., Nature Chemical Biology, 2011, 7:544. El nivel de proteína de Smn en muestras tratadas con el compuesto se normalizó que aquella en las muestras tratadas con vehículo y se graficó como una función de la concentración del compuesto.

Resultados. Como se observa en la Figura 10, las neuronas motoras humanas tratadas durante 72 horas con concentraciones incrementadas del Compuesto **6** contienen progresivamente más proteína de Smn en el núcleo.

Ejemplo 10

Ensayo de proteína de Smn en tejidos animales

Este ensayo de proteína de Smn compara tejidos a partir de ratones tratados con el compuesto de prueba con aquellos ratones tratados con el vehículo de DMSO para determinar el incremento en niveles de proteína de Smn producida a partir del gen SMN2 humano.

Materiales

Material	Fuente
Tejido a partir del alelo C/C con ratones de SMA	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 008714 (B6.129-*Smn1*$^{tm5(Smn/SMN2)Mrph}$/J)
Tejido de ratones con SMA de △7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}/J)
Cóctel inhibidor de proteasa	Roche Applied Science No. de Catálogo: 11836145001
Anti-SMN d2	Blue cap Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN
Anti-SMN criptato	Red cap Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN
Regulador de reconstitución de SMN	Cisbio No. de Catálogo: 63IDC002-SMN-Buffer
Regulador de Lisis RIPA	Tris-HCl 20 mM pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato de sodio al 1%
Regulador de Diluyente	Tris-HCl 20 mM pH 7.5, NaCl 150 mM
Kit de ensayo de proteína de BCA	Pierce No. de Catálogo: 23225
Placa de 384 pozos blanco	Nunc No. de Catálogo: 351190
Placa de fondo en V de polipropileno	Falcón No. de Catálogo: 165195
Placa de poliestireno de 96 pozos transparente	Nunc No. de Catálogo: 442404
Perlas de acero inoxidable de 5 mm	Qiagen No. de Catálogo: 69989
Bloqueo de seguridad de Tubos de 2.0 mL	Eppendorf No. de Catálogo: 022363352
Placa de PCT con Semifaldón de 96 pozos Twin.tec	Eppendorf No. de Catálogo: 951020389
TissueLyzer II	Qiagen No. de Catálogo: 85300
Lector de Placa Envision	Perkin Elmer Model No.: 2103

Protocolo. Las muestras de tejidos en los tubos Safe-Lock se pesaron y el volumen del regulador RIPA que contenía el cóctel de inhibidor de proteasa se agregó basado en las relaciones de peso a volumen para cada tipo de tejido: Cerebro (50 mg/mL), Músculo (50 mg/mL) y Médula Espinal (25 mg/mL).

Los tejidos se homogenizaron utilizando el TissueLyzer por molienda con perlas. Se agregaron perlas de acero inoxidable de 5 mm a la muestra y se agitaron vigorosamente durante 5 minutos a 30 Hz en el TissueLyzer. Las muestras entonces se centrifugaron durante 20 minutos a 14,000 x g en una microcentrifuga y los

homogeneizados se transfirieron a la placa PCR. Los homogenatos se diluyeron en el regulador RIPA a aproximadamente 1 mg/mL para HTRF y aproximadamente 0.5 mg/mL para la medición de proteína total utilizando el ensayo de proteína de BCA. Para el ensayo de HTRF SMN, se transfirieron 35 µL del homogenizado de tejido a una placa de 384 pozos que contiene 5 µL de la solución de anticuerpo (disolución de 1:100 de cada uno de los anti-SMNd2 y anti-SMN criptato en el regulador de reconstitución). Para proporcionar una señal de control, tres (3) pozos en la placa contuvieron solamente Regulador de Lisis RIPA y, de este modo, sirven como los pozos control Blanco. La placa se centrifugó durante 1 minuto para llevar la solución al fondo de los pozos y después incubarla durante la noche a temperatura ambiente. La fluorescencia para cada pozo de la placa a 665 nm y 620 nm se miden en un lector de placa de multi-etiqueta EnVision (Perkin-Elmer). La proteína total en el tejido homogeneizado se midió utilizando el ensayo de BCA de acuerdo con los protocolos del fabricante.

Se calculó la señal de fluorescencia normalizada para cada muestra, Blanco y pozo del vehículo control al dividir la señal de 665 nm por la señal de 620 nm. Se normalizaron los conteos de señal para una fluorescencia posible por enfriamiento brusco debido al efecto de matriz del tejido homogeneizado. El valor de ΔF (una medición de abundancia de proteína de Smn como un valor porcentual) para cada pozo de muestra de tejido se calculó al sustraer la fluorescencia promedio normalizada para los pozos control Blanco de la fluorescencia normalizada para cada pozo de muestra de tejido, después dividiendo esta diferencia por la fluorescencia promedio normalizada para los pozos control Blanco y multiplicando los valores resultantes por 100. El valor ΔF para cada pozo de muestra de tejido se dividió por la cantidad de proteína total (determinada utilizando el ensayo de BCA) para esa muestra de tejido. El cambio en la abundancia de proteína de Smn para cada muestra de tejido en relación con el vehículo control se calculó como la diferencia de porcentaje en el valor ΔF de la muestra de tejido en la presencia del compuesto de prueba y el valor ΔF promedio de la señal del vehículo control dividida por el valor AF promedio de la señal del vehículo control.

Ejemplo 11

Ensayo de proteína de Smn en ratones adultos con SMA con alelos C/C

Los tejidos para su uso en el ensayo para la proteína de Smn en ratones adultos con SMA con alelos C/C se prepararon como se describe en el Ejemplo 10. El ensayo evaluó si el tratamiento de ratones con SMA con alelos C/C con un compuesto de prueba durante 10 días incrementó niveles de proteína de Smn producida a partir del gen SMN2.

Materiales

Material	Fuente
Tejidos de ratones con SMA con alelos de C/C	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 008714 (B6.129-*Smn1*$^{tm5(Smn1/SMN2)Mrph/}$J)

Protocolo. Ratones con SMA con alelos C/C se dosificaron BID oralmente (en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC) con Tween-80 al 0.1%) con un compuesto de prueba o vehículo de 10 mg/kg durante 10 días. Ratones heterocigotos en edad reproductiva se dosificaron con el vehículo para su uso como un control. Los tejidos se recolectaron por análisis de los niveles de proteína de acuerdo con el Ejemplo 10.

Resultados. Como se observa en la Figura 11, se incrementó el nivel de Smn normalizado de proteína total en tejidos de cerebro, médula espinal, y muscular de ratones adultos con SMA con alelos C-C tratados a 100 mg/kg BID durante 10 días con el Compuesto 6 (Figura 11a) o tratado a 10 mg/kg BID durante 10 días con el Compuesto 170 (Figura 11b) en relación con el grupo vehículo.

Ejemplo 12

Tejido de proteína de smn de ratones neonatales con SMA Δ7

El ensayo para la proteína de Smn en tejidos de ratones neonatales con SMA se utilizó para determinar si el tratamiento con un compuesto de prueba incrementó los niveles de proteína de Smn producidos a partir del gen de SMN2.

Materiales

Material	Fuente
Tejido de ratones con SMA △7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}*/J*)

Protocolo. Ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto se dosificaron una vez al día (QD) intraperitonealmente (IP) con un compuesto de prueba o vehículo (DMSO al 100%) a partir del día postnatal (PND) 3 a PND 9. Los tejidos se recolectaron para análisis de los niveles de proteína de acuerdo con el Ejemplo 10.

Resultados. Como se observa en la Figura 12, el nivel de Smn normalizado de proteína total se incrementó dependiente de la dosis en tejidos de cerebro, médula espinal, músculo, y piel de ratones neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto tratados con el Compuesto 6 (Figuras 12a, 12b, 12c y 12d, respectivamente) y en cerebro, médula espinal, y músculo de ratones neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto tratados con el Compuesto 170 (Figuras 12e, 12f y 12g respectivamente).

Ejemplo 13

Peso corporal de ratones neonatales con SMA Δ7

El cambio en el peso corporal de ratones neonatales con SMA se utilizó para determinar si el tratamiento con un compuesto de prueba mejora el peso corporal.

Materiales

Material	**Fuente**
Tejido de ratones con SMA ΔExon7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}*/J*)

Protocolo. Ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto se dosificaron intraperitonealmente (IP) con el compuesto de prueba o vehículo (DMSO al 100%) QD desde el PND 3 hasta que el régimen de dosificación se cambió a una dosis oral BID en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC) con Tween-80 al 0.1% a una dosis 3.16 veces mayor que la dosis utilizada IP. Los pesos corporales de ratones con SMA Δ7 tratados con el compuesto de prueba o vehículo y los ratones heterocigotos en edad reproductiva se registraron cada día.

Resultados. Como se observa en la Figura 13, el peso corporal de los ratones neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto tratados con el Compuesto 6, dosificados IP QD a partir de PND 3 a PND 30, después BID oralmente a partir de PND 31 hasta el final del estudio (Figura 13a) y Compuesto 170, dosificados IP QD a partir de PND 3 a PND 23, después BID oralmente a partir de PND 24 hasta el final del estudio (Figura 13b), mejoró comparado con los ratones tratados con el vehículo.

Ejemplo 14

Reflejo de enderezamiento en ratones neonatales con SMA Δ7

El cambio funcional en el reflejo de enderezamiento de ratones neonatales con SMA se utilizó para determinar si el tratamiento con un compuesto de prueba mejora el reflejo de enderezamiento.

Materiales

Material	Fuente
Tejidos de ratones con SMA ΔExon7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}/J)

Protocolo. Ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto se dosificaron intraperitonealmente (IP) con el compuesto de prueba o vehículo (DMSO al 100%) QD a partir de PND 3 hasta que el régimen de dosificación se cambió a una dosis oral BID en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC) con Tween-80 al 0.1% a una dosis 3.16 veces mayor que la dosis utilizada IP. El tiempo de reflejo de enderezamiento se midió como el tiempo tomado por un ratón para voltearse en sus pies después de ser colocado sobre su espalda. El reflejo de enderezamiento se midió cinco meses para cada ratón (permitiendo un tiempo máximo de 30 seg. para cada prueba) con 5 minutos entre cada medición. El tiempo de reflejo de enderezamiento para ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto se trató con el compuesto de prueba o vehículo y ratones heterocigotos en edad reproductiva se midieron en el PND 10, 14 y 18 y se graficó.

Resultados. Como se observa en la Figura 14, el reflejo de enderezamiento de ratones neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto se trató con el Compuesto 6 (Figura 14a) y el Compuesto 170 (Figura 14b) dosificados IP QD a partir de

PND 3 mejoró comparado con los ratones tratados con el vehículo. El tiempo de enderezamiento de los ratones neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto tratados con el compuesto fue similar a aquel de los ratones heterocigotos en edad reproductiva en el PND 18.

Ejemplo 15

Supervivencia de ratones neonatales con SMA Δ7

El cambio en el número de ratones supervivientes con el tiempo se utilizó para determinar si el tratamiento con un compuesto de prueba mejora la supervivencia.

Materiales

Material	Fuente
Tejidos de ratones con SMA △7	The Jackson Laboratory, No. de cepa: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1*^{tm1Msd}/J)

Protocolo. Ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto se dosificaron intraperitonealmente (IP) con el compuesto de prueba o vehículo (DMSO al 100%) QD a partir de PND 3 hasta que el régimen de dosificación se cambió a una dosis oral BID en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC) con Tween-80 al 0.1% a una dosis 3.16 veces mayor que la dosis utilizada por IP y después cambiada a una dosis oral QD en 0.5%> hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con Tween-80 al 0.1% a una dosis 6.32 veces mayor que la dosis utilizada IP. El número de ratones supervivientes en cada grupo se registró cada día y se graficó como un porcentaje del número total de ratones. Los tejidos de los ratones SMA Δ7 y heterocigotos en edad reproductiva se recolectaron para la medición de los niveles de proteína de Smn y se procesaron como se detalló en el Ejemplo 10. Los niveles de proteína de Smn normalizada de la proteína total medidos en los tejidos se graficaron como un porcentaje de aquellos en los tejidos de ratones heterocigotos en edad reproductiva, con el nivel de Smn en ratones heterocigotos establecidos en 100 porciento. El nivel de proteína de Smn en el tejido de ratones tratados con el compuesto de prueba en relación con aquellos en tejidos de ratones heterocigotos se indica como un valor de porcentaje arriba de cada barra en la gráfica.

Resultados. Como se observa en la Figura 15, la supervivencia de ratones

neonatales inactivados de SMA Δ7 homocigoto se trató con el Compuesto 6 (Figura 15a), dosificados IP QD a partir de PND 3 a PND 30, después BID oralmente a partir de PND 31 hasta el final del estudio, y el Compuesto 170 (Figura 15b), dosificados IP QD a partir de

PND 3 a PND 23, después BID oralmente a partir de PND 24 hasta el final del estudio, mejoró comparado con los ratones tratados con el vehículo. Como se observa en la Figura 16, los niveles de proteína de Smn en tejidos de cerebro, médula espinal, y músculo de ratones inactivados de SMA Δ7 homocigoto después del tratamiento con el Compuesto 6 se dosificaron IP 10 mg/kg QD a partir de PND 3 a PND 30, después oralmente 30 mg/kg BID a partir de PND 31 a PND 156 (Figura 16a) y el Compuesto 170 se dosificó IP 3 mg/kg QD a partir de PND 3 a PND 23, después oralmente 10 mg/kg BID a partir de PND 24 a PND 88, oralmente 20 mg/kg QD a partir de PND 89 a PND 185 (Figura 16b) se midió y se graficó en relación con ratones heterocigotos y tratados con el vehículo en edad reproductiva.

Ejemplo 16

Ensayo de empalme de RT-PCR semicuantitativa de punto final de ARNm del minigen SMN1 humano en células cultivadas

Se utilizó el ensayo de RT-PCR para visualizar y cuantificar los niveles del ARNm de longitud completa y Δ7 del minigen SMN1 humano en las células primarias y las líneas celulares que expresan el constructo de minigen SMN1 humano tratado con un compuesto de prueba.

Materiales

Material	Fuente
Células HEK293H	ATCC No. de Catálogo: CRL-1573
Regulador de lisis de células a Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) No. de Catálogo: 4399002
Reactivo de transfección de lípidos FuGENE-6	Roche Applied Science, No. de Catálogo: 11 814 443 001
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) No. de Catálogo: 11960-044
Placas de fondo plano de 96 pozos	Becton Dickinson No. de Catálogo: 353072
Mezcla de Súper ADN Polimerasa HiFi Taq	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) No. de Catálogo: 11304-016
Kit enzimático RT iScript	BioRad No. de Catálogo: 170-8890
Combo Doble de 48 Pozos para geles de bromuro de etidio y agarosa E al 2%	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) No. de Catálogo: G8008-02
Sistema de Documentación en Gel	Sistema de formación de imagines UVP Gel Doc It 310

Constructo de Minigen de SMN1

Preparación de los Constructos de Minigen

Utilizando el procedimiento para la preparación del constructo de minigen de SMN2 descrito en el Ejemplo Biológico 1, la versión de SMN1 del minigen se generó al reemplazar el sexto nucleótido del exón 7 (un residuo de timina) del constructo de minigen SMN2-A a citosina utilizando mutagénesis sitio-dirigida. Por lo tanto, similar al constructo de minigen SMN2-A, el constructo de minigen SMN1 tiene un residuo de adenina simple insertado después del residuo nucleico 48 del exón 7. El constructo de minigen SMN1 se denomina como SMN1-A.

Protocolo. Se transfectaron las células HEK293H (10,000 células/pozo/199

μL), utilizando un reactivo FuGENE-6, en una placa de 96 pozos con 15 ng del plásmido reportero de minigen SMN1-A por pozo. Las células se incubaron durante 24 horas seguidas de transfección. Los compuesto de prueba se diluyeron en serie 3.16 veces en DMSO al 100% para generar una curva en concentración de 7 puntos. Se agregó una solución del compuesto de prueba (1 μL, 200x en DMSO) a cada pozo de prueba. Se agregó 1 μL de DMSO a cada pozo de control. La placa se incubó durante 7 horas en un incubador de cultivo celular (37°C, CO_2 al 5%, 100% de humedad relativa). Las células se lisaron entonces en un regulador de lisis de Célula A Ct y el lisado se almacenó a -80°C.

Dos ARNm empalmado de SMN se generaron del minigen SMN1. El término “minigen SMN1 FL” se refiere al primer producto empalmado que contenía el exón 7, que corresponde al ARNm de SMN1 de longitud completa. El término “minigen SMN1 Δ7” se refiere al segundo producto que carece del exón 7.

Se amplificó el ARNm del minigen SMN FL y Δ7 utilizando los cebadores en la Tabla 11. El cebador C Directo de SMN (SEQ ID NO. 11) hibrida a una secuencia de nucleótido en el exón 6 (nucleótido 43 a nucleótido 63), el cebador A Inverso de SMN (SEQ ID NO. 2) se hibrida a una secuencia de nucleótido en la secuencia de codificación de Luciferasa de Luciérnaga. La combinación de estos dos oligonucleótidos se detecta solamente en minigenes SMN1 o SMN2 (RT-PCR) y no se detecta en genes SMN1 o SMN2 endógenos. Puesto que las células HEK293H utilizadas en el Ejemplo 16 se transfectaron con sólo el minigen SMN1 humano, RT-PCR puede visualizarse y cuantificar sólo el ARNm del minigen SMN1 de longitud completa y al SMN1 Δ7.

Tabla 11

Cebador	Secuencia	Fuente
C Directo de SMN	SEQ ID NO.11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC[1]
A Inverso de SMN	SEQ ID NO.2: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC[1]

[1]Cebadores diseñados por PTC Therapeutics, Inc.

Para sintetizar ADNc, 5 μL de lisato, 4 μL de mezcla de reacción iScript 5x, 1 μL de transcriptasa inversa, y 10 μL de agua se combinaron y se incubaron 5 minutos a 25°C seguido por 30 minutos a 42°C, seguido por 5 minutos a 85°C. La solución de ADNc se almacenó a -20°C.

Para realizar la PCR de punto final, 5 μL de ADNc, 0.2 μL de cebador

directo 100 μM, 0.2 μL de cebador inverso 100 μM, y 22.5 μL de mezcla de súper polimerasa se combinaron en una placa de PCR con semifaldón de 96 pozos. La PCR se llevó a cabo a las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado: Etapa 1: 94°C (2 min.), Etapa 2: 94°C (30 seg.), Etapa 3: 55°C (30 seg.), Etapa 4: 68°C (1 min.), después, se repitieron las Etapas 2 a 4 para un total de 33 ciclos, después se mantuvieron a 4°C.

Se separaron electroforéticamente 10 μL de cada muestra de PCR en el de agarosa E al 2% durante 14 minutos teñido con reactivos de tinción de ADNds (por ejemplo, bromuro de etidio) y se visualizaron utilizando un formador de imágenes en gel.

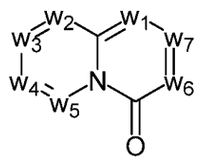
Resultados. Como se observa en la Figura 17, las células tratadas con concentraciones incrementadas del Compuesto 6 (Figura 17a) y Compuesto 170 (Figura 17b) contuvieron de modo progresivo más ARNm del minigen SMN1 FL y menos ARNm de minigen SMN1 Δ7, indicando una corrección del empalme alternativo de SMN1.

Sin considerar si un documento citado en la presente se indica específica e individualmente como estando incorporado para referencia, todos los documentos denominados en la presente se incorporan para referencia en la presente solicitud para cualquiera y todos los propósitos al mismo grado como si cada referencia individual estuviera completamente establecida en la presente.

Aunque ciertas modalidades se han descrito a detalle en lo anterior, aquellos que tienen experiencia ordinaria en la técnica entenderán claramente que muchas modificaciones son posibles en las modalidades sin apartarse de las enseñanzas de la misma. Todas de tales modificaciones se pretende que se abarquen dentro de las reivindicaciones como se describe en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, caracterizado porque:

W_1 y W_5 son independientemente C-R_a o N;

W_2 es C-R_b o N;

w_3, W_4 y W_7 son independientemente C-R_1, C-R_2, C-R_a o N;

W_6 es C-R_1, C-R_2, C-R_c o N;

en donde uno de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_1 y uno distinto de w_3, w_4, w_6 y w_7 es C-R_2, con la condición de que,

cuando w_3 es C-R_1, entonces W_6 es C-R_2 y W_4 y W_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_3 es C-R_2, entonces W_6 es C-R_1 y W_4 y W_7 son independientemente C-R_a o N; o,

cuando w_4 es C-R_1, entonces w_7 es C-R_2 y w_3 es C-R_a o N y w_6 es C-R_c o N; o,

cuando W_4 es C-R_2, entonces W_7 es C-R_1 y w_3 es C-R_a o N y W_6 es C-R_c o N; y,

en donde cualquiera de, dos o tres de w_1, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 y w_7 pueden opcionalmente ser N;

R_1 es alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}) (alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-}

$_{8}$)(alquilo de C_{1-8})amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, amino-alcoxi de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, amino-alquenilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquenilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquenilo de C_{2-8}, amino-alquinilo de C_{2-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquinilo de C_{2-8}, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquinilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (halo-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alcoxi de C_{1-8}, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alcoxi de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, (hidroxi-alquilo de

C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino,[(hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alcoxi de C_{1-8}, heterociclil-amino, (heterociclil)(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heterociclil-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (heterociclil-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonilo, heterociclil-carbonil-oxi, cicloalquilo de C_{3-14}, aril-alquilo de C_{1-8}-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, aril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, (aril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8}, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-8}, heteroaril-alcoxi de C_{1-8}, heteroaril-amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, heteroaril-alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (heteroaril-alquilo de C_{1-8})$_2$-amino-

alquilo de C_{1-8} o (heteroaril-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino-alquilo de C_{1-8};

en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{1-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes de R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional; o, en donde, cada caso de heterociclilo, cicloalquilo de C_{1-14}, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes de R_3;

R_2 es arilo, aril-amino, aril-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroaril-amino; en donde, cada caso de arilo, heterociclilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes de R_6 y opcionalmente, con un sustituyente R_7 adicional;

R_a en cada caso, se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-8};

R_b es hidrógeno, halogen, alquilo de C_{1-8} o alcoxi de C_{1-8};

R_c es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-8};

R_3 en cada caso, se selecciona independientemente de ciano, halógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-carbonilo, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, amino-alquilo de C_{1-8}, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}, amino-alquilo de C_{1-8}-amino, alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}-amino,[(alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}]2-amino, (alquilo de C_{1-8}-amino-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino,[(alquilo de $C_{1-8})_2$-amino-alquilo de C_{1-8}](alquilo de C_{1-8})amino, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino, (alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino, alquilo de C_{1-8}-carbonil-amino, alcoxi de C_{1-8}-carbonil-amino, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}-amino, (hidroxi-alquilo de $C_{1-8})_2$-amino o (hidroxi-alquilo de C_{1-8})(alquilo de C_{1-8})amino;

R_4 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-alquilo de C_{1-8}, cicloalquilo de C_{3-14}-amino, aril-alquilo de C_{1-8}, aril-alcoxi de C_{1-8}-carbonilo, aril-sulfoniloxi-alquilo de C_{1-8},

heterociclilo o heterociclil-alquilo de C_{1-8}; en donde, cada caso de cicloalquilo de C_{1-14}, arilo y heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes de R_5;

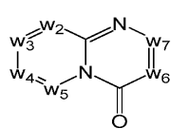
R_5 en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio;

R_6 en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, halo-alquilo de C_{1-8}, hidroxi-alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, halo-alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}-alquilo de C_{1-8}, amino, alquilo de C_{1-8}-amino, (alquilo de C_{1-8})$_2$-amino o alquilo de C_{1-8}-tio; y,

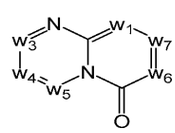
R_7 es cicloalquilo de C_{3-14}, cicloalquilo de C_{3-14}-oxi, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV):

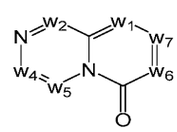
o una forma del mismo



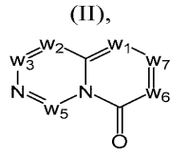
(II),



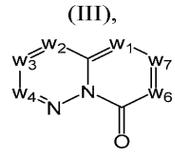
(III),



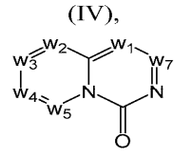
(IV),



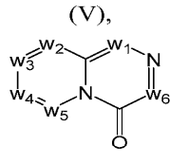
(V),



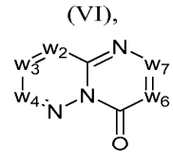
(VI),



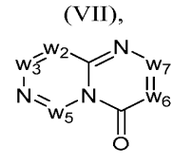
(VII),



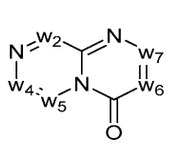
(VIII),



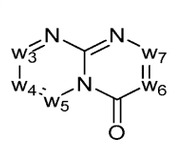
(IX),



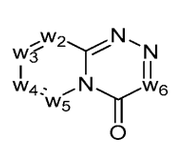
(X),



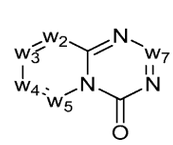
(XI),



(XII),



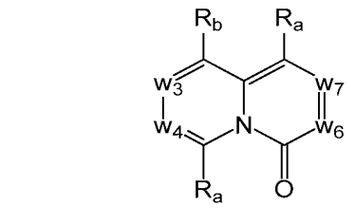
(XIII), o



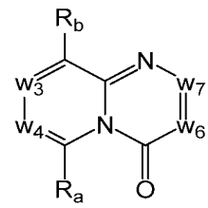
(XIV)

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI),

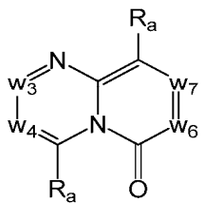
Fórmula (XII), Fórmula (XIII) o Fórmula (XIV) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa, Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIIa) o Fórmula (XIVa), respectivamente:



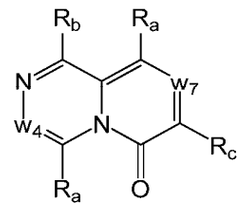
(Ia),



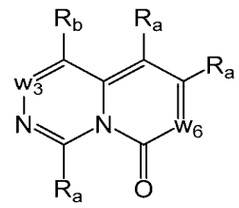
(IIa),



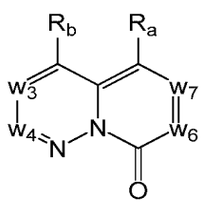
(IIIa),



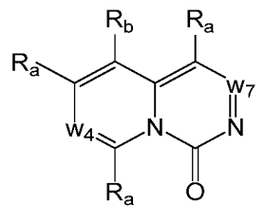
(IVa),



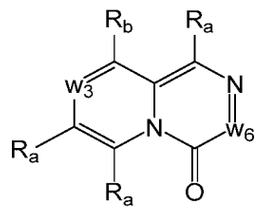
(Va),



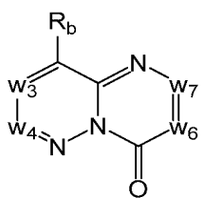
(VIa),



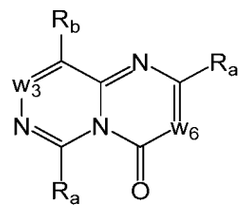
(VIIa),



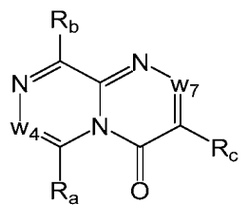
(VIIIa),



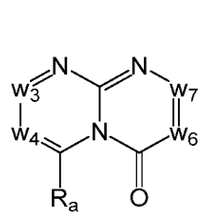
(IXa),



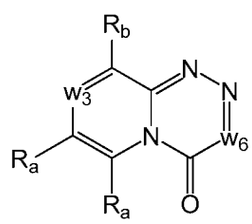
(Xa),



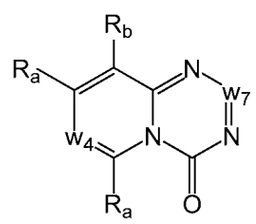
(XIa),



(XIIa),



(XIIIa), o

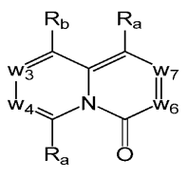


(XIVa)

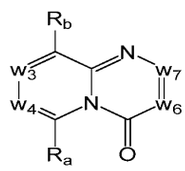
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) o Fórmula (XII) es un compuesto seleccionado de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (XIa) o Fórmula (XIIa), respectivamente:

o una forma del mismo

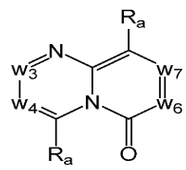
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado



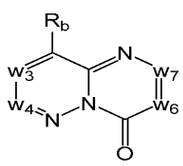
(Ia),



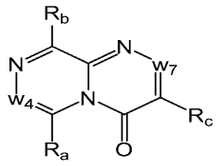
(IIa),



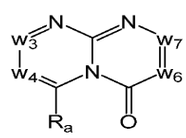
(IIIa),



(IXa),



(XIa), o



(XIIa)

porque la forma se selecciona de un ácido libre, base libre, sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero del mismo.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la forma de sal es un cloruro, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, acetato, trifluoroacetato o sal del ácido trifluoroacético.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

2-(4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-

4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-fenil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-fenil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(piperidin-4-ilamino)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)fenil]-9-fluoro-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)fenil]-9-fluoro-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

3-(3,4-dimetoxifenil)-8-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(dimetilamino)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(dimetilamino)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-[(3 S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3 S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

4-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il]benzonitrilo

2-(6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,5-difluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizine-1-carbonitrilo

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona

2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-cloropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-cloropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1H-indol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1H-indol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona

2-(3,5-difluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona

2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2-metilpiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo-[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-etilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-

pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-hidroxipiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxi-3-metifenil)-7-(piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

3-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il]benzonitrilo

2-metoxi-5-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il]benzonitrilo

2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(propan-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxi-3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{[2-(metilamino)etil]amino }-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-ilamino)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-

il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(l H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{4-[(metilamino)-metil]piperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

3-fluoro-5-{7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxo-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il}benzonitrilo

3-fluoro-5-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il]benzonitrilo

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3’S,4’S)-4’-hidroxi-1,3’-bipirrolidin-1’-il]-4H-

pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{metil[(3R)-pirrolidin-3-il]amino}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il] amino }-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aR)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-

ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3aR,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-

ona

2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3aR,6a*S*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3 S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-aminopiperidin-1-il)-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6a*S*)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aS,6a*S*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6a*S*)-5-(propan-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-

4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6a*S*)-5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-1-metiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona

7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-9-etil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(metilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[etil(metil)amino]ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[metil(propil)amino]-ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-

pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

7-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[cis-4-(metilamino)ciclohexil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

7-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona clorhidrato (1:1)

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-metoxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(piperidin-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-{(3S)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-{(3S)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-

4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(dimetilamino)-metil]piperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-

4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{4-[bis(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-*c*]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-

pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-propilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-

4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(3-fluoropropil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{(3R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1*H*-benzimidazol-6-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

7-[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(1,3-dihidroxipropan-2-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[4-metil-4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxi etil)amino]-4-metilpiperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-

4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(3-aminoprop-1-yn-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3-aminopropil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[3-(dietilamino)azetidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6a*S*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[3-(dimetilamino)propil]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{(3S)-3-[(dietilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{(3S)-3-[(etilamino)metil]pirrolidin-1-il}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{3-[(dietilamino)metil]azetidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-

il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(2S,6S)-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{(3R)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(2S,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-metil[1,2,4]triazol[1,5-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-metil-6-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridine-8-carbonitrilo

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-(4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-hidroxipiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-

2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*S*)-8a-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-[(8a*S*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-7-(8a-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-{metil[2-(metilamino)etil]amino}-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

7-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, o

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6*aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

o una sal, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero de los mismos.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

clorhidrato de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

acetato de 7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona

trifluoroacetato de 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-*b*]piridazin-4-ona (1:1), o

clorhidrato de 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1:2)

o una base libre, isotopólogo, estereoisómero, racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero del mismo.

9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un portador excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada para su uso en tratamiento de la atrofia muscular espinal (SMA).

11. Un método para mejorar la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm que está transcrito del gen SMN2, caracterizado porque comprende contactar una célula de humano con el compuesto de la reivindicación 1.

12. Un método para aumentar la cantidad de proteína SMN, caracterizado porque comprende, contactar una célula de humano con el compuesto de la reivindicación 1.

13. El método de conformidad con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado las células de célula de humano es una célula de humano de un paciente con SMA humano.

14. El método para el tratamiento de SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

15. Un método para el tratamiento de SMA en un sujeto humano en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 9.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente compuestos, composiciones de los mismos y usos con los mismos para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PTC THERAPEUTICS, INC.

<120> COMPUESTOS PARA TRATAR ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

<130> 10589-162-228

<140> PCT/US2013/025292
<141> 2013-02-08

<150> 61/597,523
<151> 2012-02-10

<160> 21

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SMN Cebador Sentido A

<400> 1
gaaggaaggt gctcacatt 19

<210> 2
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SMN Cebador Inverso A

<400> 2
tctttatgtt tttggcgtct tc 22

<210> 3
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SMN Sonda Sentido A

<400> 3
aaggagaaat gctggcatag agcagc 26

<210> 4
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sonda Sentido hGAPDH

<400> 4
cgcctggtca ccagggctgc t 21

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sentido hGAPDH

<400> 5
caacggattt ggtcgtattg g 21

<210> 6
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Inverso hGAPDH

<400> 6
tgatggcaac aatatccact ttacc 25

<210> 7
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sentido B SMN FL

<400> 7
gctcacattc cttaaattaa ggagaaa 27

<210> 8
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sentido B SMN delta-7

<400> 8
tggctatcat actggctatt atatggaa 28

<210> 9
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Inverso B SMN

<400> 9
tccagatctg tctgatcgtt tctt 24

<210> 10
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sonda Sentido B SMN

<400> 10
ctggcataga gcagcactaa atgacaccac 30

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sonda Sentido C SMN

<400> 11
gatgctgatg ctttgggaag t 21

<210> 12
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Inverso C SMN

<400> 12
cgcttcacat tccagatctg tc 22

<210> 13
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sentido D SMN

<400> 13
atatgtccag attctcttga tgatg 25

<210> 14
<211> 11
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Extremo 5-prima del exón 6 del gen SMN2

<400> 14
ataattcccc c 11

<210> 15
<211> 6

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Residuo 23 de ácido nucleuco del exón 8 del gen SMN2

<400> 15
cagcac 6

<210> 16
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Sentido PCR

<400> 16
cgcggatcca taattccccc accacctc 28

<210> 17
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador Inverso PCR

<400> 17
cgcggatccg tgctgctcta tgccagca 28

<210> 18
<211> 6
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de reconocimiento de endonucleasa de restricción BamHI

<400> 18
ggatcc 6

<210> 19
<211> 70
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 5-prima DEG UTR

<400> 19
tagcttctta cccgtactcc accgttggca gcacgatcgc acgtcccacg tgaaccattg 60
gtaaaccctg 70

<210> 20
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> 3-prima DEG UTR

<400> 20
atcgaaagta caggactagc cttcctagca accgcgggct gggagtctga gacatcactc 60
aagatatatg ctcggtaacg tatgctctag ccatctaact attccctatg tcttataggg 120

<210> 21
<211> 8266
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de ADN de minigen SMN2-A

<400> 21
tagcttctta cccgtactcc accgttggca gcacgatcgc acgtcccacg tgaaccattg 60
gtaaaccctg atgggatcca taattccccc accacctccc atatgtccag attctcttga 120
tgatgctgat gctttgggaa gtatgttaat ttcatggtac atgagtggct atcatactgg 180
ctattatatg gtaagtaatc actcagcatc ttttcctgac aatttttttg tagttatgtg 240
actttgtttt gtaaatttat aaaatactac ttgcttctct ctttatatta ctaaaaaata 300
aaaataaaaa aatacaactg tctgaggctt aaattactct tgcattgtcc ctaagtataa 360
ttttagttaa ttttaaaaag ctttcatgct attgttagat tattttgatt atacactttt 420
gaattgaaat tatacttttt ctaaataatg ttttaatctc tgatttgaaa ttgattgtag 480
ggaatggaaa agatgggata atttttcata aatgaaaaat gaaattcttt ttttttttt 540
ttttttttg agacggagtc ttgctctgtt gcccaggctg gagtgcaatg gcgtgatctt 600
ggctcacagc aagctctgcc tcctggattc acgccattct cctgcctcag cctcagaggt 660
agctgggact acaggtgcct gccaccacgc ctgtctaatt ttttgtattt ttttgtaaag 720
acagggtttc actgtgttag ccaggatggt ctcaatctcc tgaccccgtg atccacccgc 780
ctcggccttc caagagaaat gaaatttttt taatgcacaa agatctgggg taatgtgtac 840
cacattgaac cttggggagt atggcttcaa acttgtcact ttatacgtta gtctcctacg 900
gacatgttct attgtatttt agtcagaaca tttaaaatta ttttatttta ttttatttt 960
ttttttttt tgagacggag tctcgctctg tcacccaggc tggagtacag tggcgcagtc 1020
tcggctcact gcaagctccg cctcccgggt tcacgccatt ctcctgcctc agcctctccg 1080
agtagctggg actacaggcg cccgccacca cgcccggcta attttttttt atttttagta 1140
gagacggggt ttcaccgtgg tctcgatctc ctgacctcgt gatccacccg cctcggcctc 1200
ccaaagtgct gggattacaa gcgtgagcca ccgcgcccgg cctaaaatta tttttaaaag 1260
taagctcttg tgccctgcta aaattatgat gtgatattgt aggcacttgt atttttagta 1320
aattaatata gaagaaacaa ctgacttaaa ggtgtatgtt tttaaatgta tcatctgtgt 1380
gtgcccccat taatattctt atttaaaagt taaggccaga catggtggct tacaactgta 1440
atcccaacag tttgtgaggc cgaggcaggc agatcacttg aggtcaggag tttgagacca 1500
gcctggccaa catgatgaaa ccttgtctct actaaaaata ccaaaaaaaa tttagccagg 1560
catggtggca catgcctgta atccgagcta cttgggaggc tgtggcagga aaattgcttt 1620
aatctgggag gcagaggttg cagtgagttg agattgtgcc actgcactcc acccttggtg 1680
acagagtgag attccatctc aaaaaaagaa aaaggcctgg cacggtggct cacacctata 1740
atcccagtac tttgggaggt agaggcaggt ggatcacttg aggttaggag ttcaggacca 1800
gcctggccaa catggtgact actccatttc tactaaatac acaaaactta gcccagtggc 1860
gggcagttgt aatcccagct acttgagagg ttgaggcagg agaatcactt gaacctggga 1920
ggcagaggtt gcagtgagcc gagatcacac cgctgcactc tagcctggcc aacagagtga 1980
gaatttgcgg agggaaaaaa aagtcacgct tcagttgttg tagtataacc ttggtatatt 2040
gtatgtatca tgaattcctc attttaatga ccaaaaagta ataaatcaac agcttgtaat 2100
ttgttttgag atcagttatc tgactgtaac actgtaggct tttgtgtttt ttaaattatg 2160
aaatatttga aaaaaataca taatgtatat ataaagtatt ggtataattt atgttctaaa 2220
taactttctt gagaaataat tcacatggtg tgcagtttac ctttgaaagt atacaagttg 2280
gctgggcaca atggctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccagg gcaggtggat 2340
cacgaggtca ggagatcgag accatcctgg ctaacatggt gaaaccccgt ctctactaaa 2400

agtacaaaaa caaattagcc gggcatgttg gcgggcacct tttgtcccag ctgctcggga 2460
ggctgaggca ggagagtggc gtgaacccag gaggtggagc ttgcagtgag ccgagattgt 2520
gccagtgcac tccagcctgg gcgacagagc gagactctgt ctcaaaaaat aaaataaaaa 2580
agaaagtata caagtcagtg gttttggttt tcagttatgc aaccatcact acaatttaag 2640
aacattttca tcaccccaaa aagaaaccct gttaccttca ttttccccag ccctaggcag 2700
tcagtacact ttctgtctct atgaatttgt ctattttaga tattatatat aaacggaatt 2760
atacgatatg tggtcttttg tgtctggctt ctttcactta gcatgctatt ttcaagattc 2820
atccatgctg tagaatgcac cagtactgca ttccttctta ttgctgaata ttctgttgtt 2880
tggttatatc acattttatc cattcatcag ttcatggaca tttaggttgt ttttatttt 2940
gggctataat gaataatgtt gctatgaaca ttcgtttgtg ttctttttgt ttttttggtt 3000
ttttgggttt tttttgtttt gtttttgttt ttgagacagt cttgctctgt ctcctaagct 3060
ggagtgcagt ggcatgatct tggcttactg caagctctgc ctcccgggtt cacaccattc 3120
tcctgcctca gcccgacaag tagctgggac tacaggcgtg tgccaccatg cacggctaat 3180
tttttgtatt tttagtagag atggggtttc accgtgttag ccaggatggt ctcgatctcc 3240
tgacctcgtg atctgcctgc ctaggcctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac 3300
tgcacctggc cttaagtgtt tttaatacgt cattgcctta agctaacaat tcttaacctt 3360
tgttctactg aagccacgtg gttgagatag gctctgagtc tagctttaa cctctatctt 3420
tttgtcttag aaatctaagc agaatgcaaa tgactaagaa taatgttgtt gaaataacat 3480
aaaataggtt ataactttga tactcattag taacaaatct ttcaatacat cttacggtct 3540
gttaggtgta gattagtaat gaagtgggaa gccactgcaa gctagtatac atgtagggaa 3600
agatagaaag cattgaagcc agaagagaga cagaggacat ttgggctaga tctgacaaga 3660
aaaacaaatg ttttagtatt aatttttgac tttaaatttt ttttttattt agtgaatact 3720
ggtgtttaat ggtctcattt taataagtat gacacaggta gtttaaggtc atatatttta 3780
tttgatgaaa ataaggtata ggccgggcac ggtggctcac acctgtaatc ccagcacttt 3840
gggaggccga ggcaggcgga tcacctgagg tcgggagtta gagactagcc tcaacatgga 3900
gaaaccccgt ctctactaaa aaaaatacaa aattaggcgg gcgtggtggt gcatgcctgt 3960
aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaattgctt gaacctggga ggtggaggtt 4020
gcggtgagcc gagatcacct cattgcactc cagcctgggc aacaagagca aaactccatc 4080
tcaaaaaaaa aaaaataagg tataagcggg ctcaggaaca tcattggaca tactgaaaga 4140
agaaaaatca gctgggcgca gtggctcacg ccggtaatcc caacactttg ggaggccaag 4200
gcaggcgaat cacctgaagt cgggagttcc agatcagcct gaccaacatg gagaaaccct 4260
gtctctacta aaaatacaaa actagccggg catggtggcg catgcctgta atcccagcta 4320
cttgggaggc tgaggcagga gaattgcttg aaccgagaag gcggaggttg cggtgagcca 4380
agattgcacc attgcactcc agcctgggca acaagagcga aactccgtct caaaaaaaaa 4440
aggaagaaaa atatttttt aaattaatta gtttatttat tttttaagat ggagttttgc 4500
cctgtcaccc aggctggggt gcaatggtgc aatctcggct cactgcaacc tccgcctcct 4560
gggttcaagt gattctcctg cctcagcttc ccgagtagct gtgattacag ccatatgcca 4620
ccacgcccag ccagttttgt gttttgtttt gtttttgtt ttttttttt gagagggtgt 4680
cttgctctgt cccccaagct ggagtgcagc ggcgcgatct tggctcactg caagctctgc 4740
ctcccaggtt cacaccattc tcttgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgcc 4800
cgccaccaca cccggctaat ttttttgtgt ttttagtaga gatggggttt cactgtgtta 4860
gccaggatgg tctcgatctc ctgacctttt gatccacccg cctcagcctc cccaagtgct 4920
gggattatag gcgtgagcca ctgtgcccgg cctagtcttg tatttttagt agagtcggga 4980
tttctccatg ttggtcaggc tgttctccaa atccgacctc aggtgatccg cccgccttgg 5040
cctccaaaag tgcaaggcaa ggcattacag gcatgagcca ctgtgaccgg caatgttttt 5100
aaatttttta catttaaatt ttatttttta gagaccaggt ctcactctat tgctcaggct 5160
ggagtgcaag ggcacattca cagctcactg cagccttgac ctccagggct caagcagtcc 5220
tctcacctca gtttcccgag tagctgggac tacagtgata atgccactgc acctggctaa 5280
tttttatttt tatttattta ttttttttg agacagagtc ttgctctgtc acccaggctg 5340
gagtgcagtg gtgtaaatct cagctcactg cagcctccgc ctcctgggtt caagtgattc 5400
tcctgcctca acctcccaag tagctgggat tagaggtccc caccaccatg cctggctaat 5460
tttttgtact ttcagtagaa acggggtttt gccatgttgg ccaggctgtt ctcgaactcc 5520
tgagctcagg tgatccaact gtctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc 5580
actgtgccta gcctgagcca ccacgccggc ctaattttta aatttttgt agagacaggg 5640
tctcattatg ttgcccaggg tggtgtcaag ctccaggtct caagtgatcc ccctacctcc 5700
gcctcccaaa gttgtgggat tgtaggcatg agccactgca agaaaacctt aactgcagcc 5760
taataattgt tttctttggg ataacttta aagtacatta aaagactatc aacttaattt 5820
ctgatcatat tttgttgaat aaaataagta aaatgtcttg tgaaacaaaa tgctttttaa 5880

```
catccatata aagctatcta tatatagcta tctatatcta tatagctatt ttttttaact 5940
tcctttattt tccttacagg gttttagaca aaatcaaaaa gaaggaaggt gctcacattc 6000
cttaaatata aggagtaagt ctgccagcat tatgaaagtg aatcttactt ttgtaaaact 6060
ttatggtttg tggaaaacaa atgtttttga acatttaaaa agttcagatg ttagaaagtt 6120
gaaaggttaa tgtaaaacaa tcaatattaa agaattttga tgccaaaact attagataaa 6180
aggttaatct acatccctac tagaattctc atacttaact ggttggttgt gtggaagaaa 6240
catactttca caataaagag ctttaggata tgatgccatt ttatatcact agtaggcaga 6300
ccagcagact ttttttatt gtgatatggg ataacctagg catactgcac tgtacactct 6360
gacatatgaa gtgctctagt caagtttaac tggtgtccac agaggacatg gtttaactgg 6420
aattcgtcaa gcctctggtt ctaatttctc atttgcagga aatgctggca tagagcagca 6480
cggatccgaa gacgccaaaa acataaagaa aggcccggcg ccattctatc ctctagagga 6540
tggaaccgct ggagagcaac tgcataaggc tatgaagaga tacgccctgg ttcctggaac 6600
aattgctttt acagatgcac atatcgaggt gaacatcacg tacgcggaat acttcgaaat 6660
gtccgttcgg ttggcagaag ctatgaaacg atatgggctg aatacaaatc acagaatcgt 6720
cgtatgcagt gaaaactctc ttcaattctt tatgccggtg ttgggcgcgt tatttatcgg 6780
agttgcagtt gcgcccgcga acgacattta taatgaacgt gaattgctca acagtatgaa 6840
catttcgcag cctaccgtag tgtttgtttc caaaaagggg ttgcaaaaaa ttttgaacgt 6900
gcaaaaaaaa ttaccaataa tccagaaaat tattatcatg gattctaaaa cggattacca 6960
gggatttcag tcgatgtaca cgttcgtcac atctcatcta cctcccggtt ttaatgaata 7020
cgattttgta ccagagtcct ttgatcgtga caaaacaatt gcactgataa tgaattcctc 7080
tggatctact gggttaccta agggtgtggc ccttccgcat agaactgcct gcgtcagatt 7140
ctcgcatgcc agagatccta tttttggcaa tcaaatcatt ccggatactg cgattttaag 7200
tgttgttcca ttccatcacg gttttggaat gtttactaca ctcggatatt tgatatgtgg 7260
atttcgagtc gtcttaatgt atagatttga agaagagctg tttttacgat cccttcagga 7320
ttacaaaatt caaagtgcgt tgctagtacc aaccctattt tcattcttcg ccaaaagcac 7380
tctgattgac aaatacgatt tatctaattt acacgaaatt gcttctgggg gcgcacctct 7440
ttcgaaagaa gtcggggaag cggttgcaaa acgcttccat cttccaggga tacgacaagg 7500
atatgggctc actgagacta catcagctat tctgattaca cccgaggggg atgataaacc 7560
gggcgcggtc ggtaaagttg ttccattttt tgaagcgaag gttgtggatc tggataccgg 7620
gaaaacgctg ggcgttaatc agagaggcga attatgtgtc agaggaccta tgattatgtc 7680
cggttatgta aacaatccgg aagcgaccaa cgccttgatt gacaaggatg gatggctaca 7740
ttctggagac atagcttact gggacgaaga cgaacacttc ttcatagttg accgcttgaa 7800
gtctttaatt aaatacaaag gatatcaggt ggcccccgct gaattggaat cgatattgtt 7860
acaacacccc aacatcttcg acgcgggcgt ggcaggtctt cccgacgatg acgccggtga 7920
acttcccgcc gccgttgttg ttttggagca cggaaagacg atgacggaaa aagagatcgt 7980
ggattacgtc gccagtcaag taacaaccgc gaaaaagttg cgcggaggag ttgtgtttgt 8040
ggacgaagta ccgaaaggtc ttaccggaaa actcgacgca agaaaaatca gagagatcct 8100
cataaaggcc aagaagggcg gaaagtccaa attgcgcggc cgctaaatcg aaagtacagg 8160
actagccttc ctagcaaccg cgggctggga gtctgagaca tcactcaaga tatatgctcg 8220
gtaacgtatg ctctagccat ctaactattc cctatgtctt ataggg               8266
```

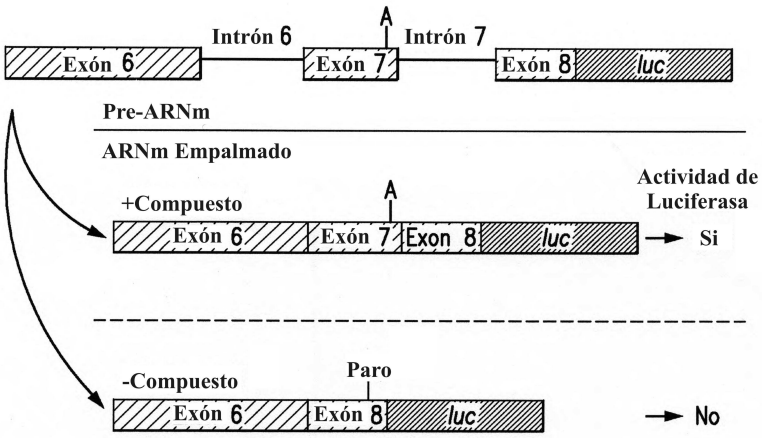

A
Intrón 6
Intrón 7
Exón 6
Exón 7
Exón 8
luc
Pre-ARNm
ARNm Empalmado
Actividad de Luciferasa
+Compuesto
A
Exón 6
Exón 7
Exon 8
luc
Si
-Compuesto
Paro
Exón 6
Exón 8
luc
No

Figura 1

tagcttcttacccgtactccaccgttggcagcacgatcgcacgtcccacgtgaaccattggtaaaccctgatgggatccataattcccccaccacctccc
atatgtccagattctcttgatgatgctgatgctttgggaagtatgttaatttcatggtacatgagtggctatcatactggctattatatggtaagtaatcac
tcagcatcttttcctgacaatttttttgtagttatgtgactttgttttgtaaatttataaaatactacttgcttctctctttatattactaaaaaataaaaataa
aaaaatacaactgtctgaggcttaaattactcttgcattgtccctaagtataatttttagttaattttaaaaagctttcatgctattgttagattattttgatt
atacacttttgaattgaaattatacttttttctaaataatgttttaatctctgatttgaaattgattgtagggaatggaaaagatgggataatttttcataaa
tgaaaaatgaaattcttttttttttttttttttttttgagacggagtcttgctctgttgcccaggctggagtgcaatggcgtgatcttggctcacagcaagct
ctgcctcctggattcacgccattctcctgcctcagcctcagaggtagctgggactacaggtgcctgccaccacgcctgtctaatttttgtatttttttgtaa
agacagggtttcactgtgttagccaggatggtctcaatctcctgaccccgtgatccacccgcctcggccttccaagagaaatgaaatttttttaatgcac
aaagatctggggtaatgtgtaccacattgaaccttggggagtatggcttcaaacttgtcactttatacgttagtctcctacggacatgttctattgtatttt
agtcagaacatttaaaattatttttatttttatttttttttttttttttgagacggagtctcgctctgtcacccaggctggagtacagtggcgcagtctcgg
ctcactgcaagctccgcctcccgggttcacgccattctcctgcctcagcctctccgagtagctgggactacaggcgcccgccaccacgcccggctaatttt
ttttttatttttagtagagacggggtttcaccgtggtctcgatctcctgacctcgtgatccacccgcctcggcctcccaaagtgctgggattacaagcgtg
agccaccgcgcccggcctaaaattatttttaaaagtaagctcttgtgccctgctaaaattatgatgtgatattgtaggcacttgtatttttagtaaattaat
atagaagaaacaactgacttaaaggtgtatgttttaaatgtatcatctgtgtgtgcccccattaatattcttatttaaaagttaaggccagacatggtgg
cttacaactgtaatcccaacagtttgtgaggccgaggcaggcagatcacttgaggtcaggagtttgagaccagcctggccaacatgatgaaaccttgt
ctctactaaaaatacccaaaaaaaatttagccaggcatggtggcacatgcctgtaatccgagctacttgggaggctgtggcaggaaaattgctttaatct
gggaggcagaggttgcagtgagttgagattgtgccactgcactccacccttggtgacagagtgagattccatctcaaaaaaagaaaaaggcctggca
cggtggctcacacctataatcccagtactttgggaggtagaggcaggtggatcacttgaggttaggagttcaggaccagcctggccaacatggtgact
actccatttctactaaatacacaaaacttagcccagtggcgggcagttgtaatcccagctacttgagaggttgaggcaggagaatcacttgaacctgg
gaggcagaggttgcagtgagccgagatcacaccgctgcactctagcctggccaacagagtgagaatttgcggagggaaaaaaaagtcacgcttcag
ttgttgtagtataaccttggtatattgtatgtatcatgaattcctcattttaatgaccaaaaagtaataaatcaacagcttgtaatttgttttgagatcagtt
atctgactgtaacactgtaggcttttgtgtttttaaattatgaaatatttgaaaaaaatacataatgtatatataaagtattggtataatttatgttctaa
ataactttcttgagaaataattcacatggtgtgcagtttacctttgaaagtatacaagttggctgggcacaatggctcacgcctgtaatcccagcacttt
gggaggccagggcaggtggatcacgaggtcaggagatcgagaccatcctggctaacatggtgaaaccccgtctctactaaaagtacaaaaacaaat
tagccgggcatgttggcgggcacccttttgtcccagctgctcgggaggctgaggcaggagagtggcgtgaacccaggaggtggagcttgcagtgagcc
gagattgtgccagtgcactccagcctgggcgacagagcgagactctgtctcaaaaaataaaataaaaaagaaagtatacaagtcagtggttttggttt
tcagttatgcaaccatcactacaatttaagaacattttcatcaccccaaaaagaaaccctgttaccttcattttccccagccctaggcagtcagtacactt
tctgtctctatgaatttgtctattttagatattatatataaacggaattatacgatatgtggtcttttgtgtctggcttctttcacttagcatgctattttcaag
attcatccatgctgtagaatgcaccagtactgcattccttcttattgctgaatattctgttgtttggttatatcacattttatccattcatcagttcatggaca
tttaggttgttttattttgggctataatgaataatgttgctatgaacattcgtttgtgttctttttgttttttggttttttgggttttttttgttttgttttt
tgagacagtcttgctctgtctcctaagctggagtgcagtggcatgatcttggcttactgcaagctctgcctcccgggttcacaccattctcctgcctcagc
ccgacaagtagctgggactacaggcgtgtgccaccatgcacggctaatttttgtatttttagtagagatggggtttcaccgtgttagccaggatggtct
cgatctcctgacctcgtgatctgcctgcctaggcctcccaaagtgctgggattacaggcgtgagccactgcacctggccttaagtgtttttaatacgtcat
tgccttaagctaacaattcttaaccttgttctactgaagccacgtggttgagataggctctgagtctagcttttaacctctatctttttgtcttagaaatct
aagcagaatgcaaatgactaagaataatgttgttgaaataacataaaatataggttataactttgatactcattagtaacaaatctttcaatacatcttac
ggtctgttagtgtagattagtaatgaagtggggaagccactgcaagctagtatacatgtagggaaagatagaaagcattgaagccagaagagagac
agaggacatttgggctagatctgacaagaaaaacaaatgttttagtattaatttttgactttaaatttttttttatttagtgaatactggtgtttaatggtc
tcattttaataagtatgacacaggtagtttaaggtcatatatattttatttgatgaaaataaggtataggccgggcacggtggctcacacctgtaatcccag
cactttgggaggccgaggcaggcggatcacctgaggtcgggagttagagactagcctcaacatggagaaaccccgtctctactaaaaaaaatacaa
aattaggcgggcgtggt

Figura 2a

ggtgcatgcctgtaatcccagctactcaggaggctgaggcaggagaattgcttgaacctgggaggtggaggttgcggtgagccgagatcacctcattg
cactccagcctgggcaacaagagcaaaactccatctcaaaaaaaaaaaaaataaggtataagcgggctcaggaacatcattggacatactgaaaga
agaaaaatcagctgggcgcagtggctcacgccggtaatcccaacactttgggaggccaaggcaggcgaatcacctgaagtcgggagttccagatca
gcctgaccaacatggagaaaccctgtctctactaaaaatacaaaactagccgggcatggtggcgcatgcctgtaatcccagctacttgggaggctgag
gcaggagaattgcttgaaccgagaaggcggaggttgcggtgagccaagattgcaccattgcactccagcctgggcaacaagagcgaaactccgtctc
aaaaaaaaaaggaagaaaaatatttttttaaattaattagtttatttatttttttaagatggagttttgccctgtcacccaggctggggtgcaatggtgca
atctcggctcactgcaacctccgcctcctgggttcaagtgattctcctgcctcagcttcccgagtagctgtgattacagccatatgccaccacgcccagc
cagttttgtgttttgttttgttttttgtttttttttttttgagagggtgtcttgctctgtcccccaagctggagtgcagcggcgcgatcttggctcactgcaagct
ctgcctcccaggttcacaccattctcttgcctcagcctcccgagtagctgggactacaggtgcccgccaccacacccggctaatttttttgtgtttttagta
gagatggggtttcactgtgttagccaggatggtctcgatctcctgaccttttgatccacccgcctcagcctccccaagtgctgggattataggcgtgagc
cactgtgcccggcctagtcttgtatttttagtagagtcgggatttctccatgttggtcaggctgttctccaaatccgacctcaggtgatccgcccgccttgg
cctccaaaagtgcaaggcaaggcattacaggcatgagccactgtgaccggcaatgtttttaaatttttacatttaaatttttattttttagagaccaggtc
tcactctattgctcaggctggagtgcaagggcacattcacagctcactgcagccttgacctccagggctcaagcagtcctctcacctcagtttcccgagt
agctgggactacagtgataatgccactgcacctggctaatttttatttttatttatttatttttttttgagacagagtcttgctctgtcacccaggctggagt
gcagtggtgtaaatctcagctcactgcagcctccgcctcctgggttcaagtgattctcctgcctcaacctcccaagtagctgggattagaggtccccacc
accatgcctggctaatttttttgtactttcagtagaaacggggttttgccatgttggccaggctgttctcgaactcctgagctcaggtgatccaactgtctcg
gcctcccaaagtgctgggattacaggcgtgagccactgtgcctagcctgagccaccacgccggcctaatttttaaatttttgtagagacagggtctcat
tatgttgcccagggtggtgtcaagctccaggtctcaagtgatccccctacctccgcctcccaaagttgtgggattgtaggcatgagccactgcaagaaa
accttaactgcagcctaataattgttttctttgggataacttttaaagtacattaaaagactatcaacttaatttctgatcatattttgttgaataaaataa
gtaaaatgtcttgtgaaacaaaatgctttttaacatccatataaagctatctatatatagctatctatatctatatagctatttttttttaacttcctttatttt
ccttacagggttttagacaaaatcaaaaagaaggaaggtgctcacattccttaaatataaggagtaagtctgccagcattatgaaagtgaatcttactt
ttgtaaaactttatggtttgtggaaaacaaatgtttttgaacatttaaaaagttcagatgttagaaagttgaaaggttaatgtaaaacaatcaatattaa
agaattttgatgccaaaactattagataaaaggttaatctacatccctactagaattctcatacttaactggttggttgtgtggaagaaacatactttcac
aataaagagctttaggatatgatgccattttatatcactagtaggcagaccagcagacttttttttattgtgatatgggataacctaggcatactgcact
gtacactctgacatatgaagtgctctagtcaagtttaactggtgtccacagaggacatggtttaactggaattcgtcaagcctctggttctaatttctcat
ttgcaggaaatgctggcatagagcagcacggatccgaagacgccaaaaacataaagaaaggcccggcgccattctatcctctagaggatggaaccg
ctggagagcaactgcataaggctatgaagagatacgccctggttcctggaacaattgcttttacagatgcacatatcgaggtgaacatcacgtacgcg
gaatacttcgaaatgtccgttcggttggcagaagctatgaaacgatatgggctgaatacaaatcacagaatcgtcgtatgcagtgaaaactctcttca
attctttatgccggtgttgggcgcgttatttatcggagttgcagttgcgcccgcgaacgacatttataatgaacgtgaattgctcaacagtatgaacattt
cgcagcctaccgtagtgtttgtttccaaaaaggggttgcaaaaaattttgaacgtgcaaaaaaaattaccaataatccagaaaattattatcatggatt
ctaaaacggattaccagggatttcagtcgatgtacacgttcgtcacatctcatctacctcccggttttaatgaatacgattttgtaccagagtcctttgat
cgtgacaaaacaattgcactgataatgaattcctctggatctactgggttacctaagggtgtggcccttccgcatagaactgcctgcgtcagattctcgc
atgccagagatcctatttttggcaatcaaatcattccggatactgcgattttaagtgttgttccattccatcacggttttggaatgtttactacactcggat
atttgatatgtggatttcgagtcgtcttaatgtatagatttgaagaagagctgtttttacgatcccttcaggattacaaaattcaaagtgcgttgctagta
ccaaccctattttcattcttcgccaaaagcactctgattgacaaatacgatttatctaatttacacgaaattgcttctgggggcgcacctctttcgaaaga
agtcggggaagcggttgcaaaacgcttccatcttccagggatacgacaaggatatgggctcactgagactacatcagctattctgattacacccgagg
gggatgataaaccgggcgcggtcggtaaagttgttccatttttgaagcgaaggttgtggatctggataccgggaaaacgctgggcgttaatcagaga
ggcgaattatgtgtcagaggacctatgattatgtccggttatgtaaacaatccggaagcgaccaacgccttgattgacaaggatggatggctacattct
ggagacatagcttactgggacgaagacgaacacttcttcatagttgaccgcttgaagtctttaattaaatacaaaggatatcaggtggcc

Figura 2a (continuación)

cccgctgaattggaatcgatattgttacaacaccccaacatcttcgacgcgggcgtggcaggtcttcccgacgatgacgccggtgaacttcccgccgcc
gttgttgttttggagcacggaaagacgatgacggaaaaagagatcgtggattacgtcgccagtcaagtaacaaccgcgaaaaagttgcgcggagga
gttgtgtttgtggacgaagtaccgaaaggtcttaccggaaaactcgacgcaagaaaaatcagagagatcctcataaaggccaagaagggcggaaag
tccaaattgcgcggccgctaaatcgaaagtacaggactagccttcctagcaaccgcgggctgggagtctgagacatcactcaagatatatgctcggta
acgtatgctctagccatctaactattccctatgtcttataggg

SEQ ID NO. 21

Figura 2a (continuación)

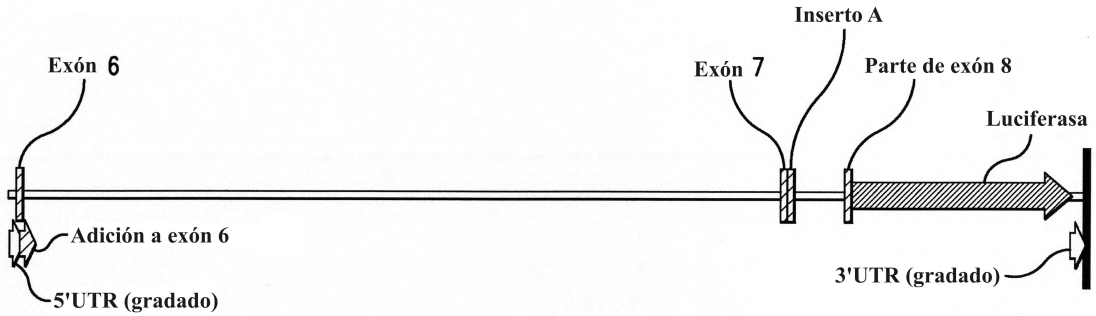

Inserto A
Exón 6
Exón 7
Parte de exón 8
Luciferasa
Adición a exón 6
5'UTR (gradado)
3'UTR (gradado)

Figura 2b

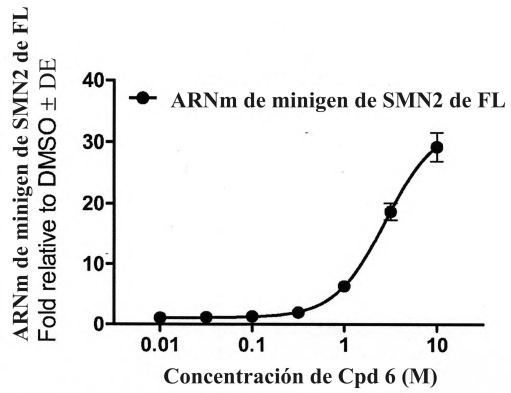


Figura 3a

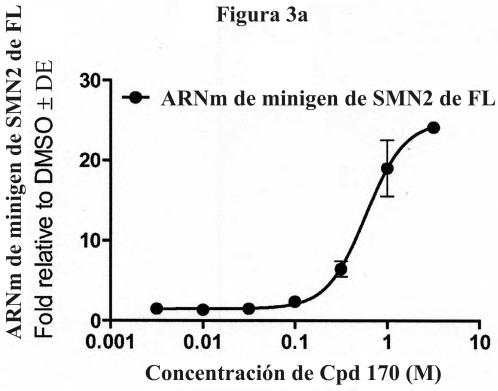


Figura 3b

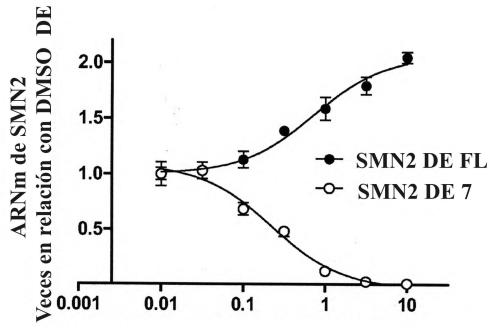


Figura 4a

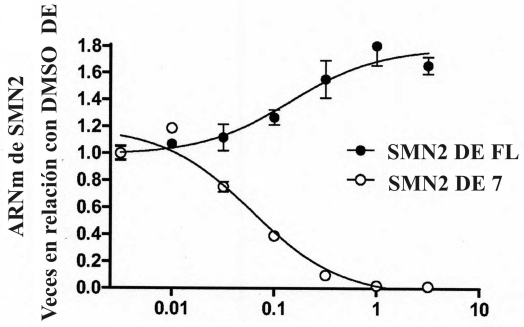


Figura 4b

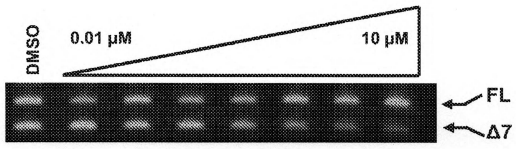


Figura 5a

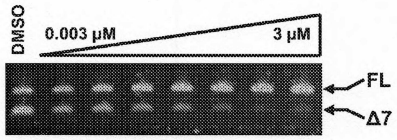


Figura 5b

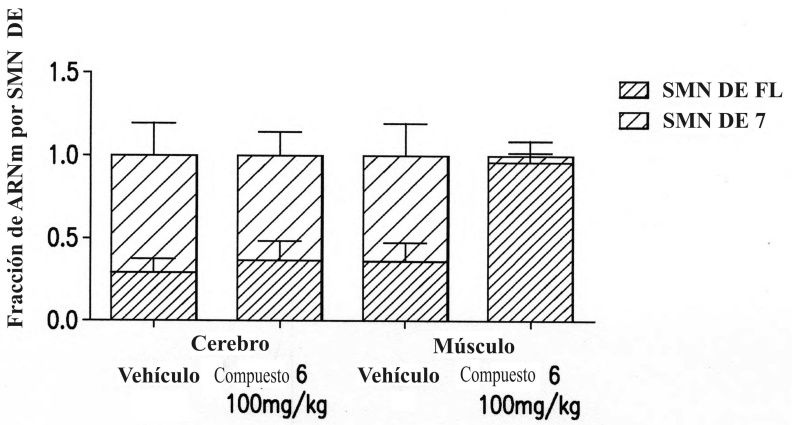


Figura 6a

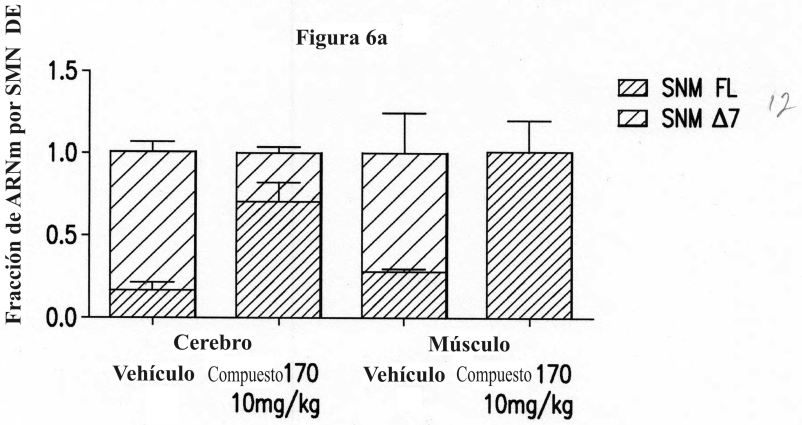


Figure 6b

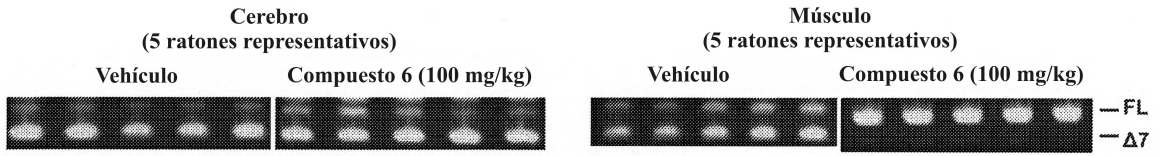


Figura 7a

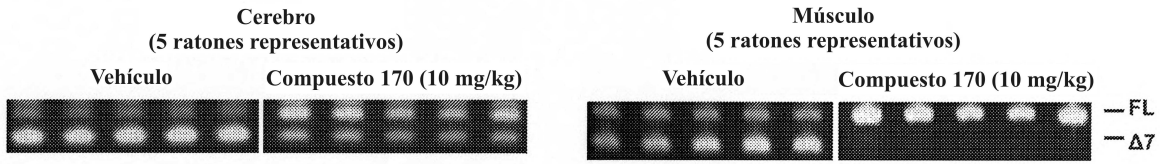


Figura 7b

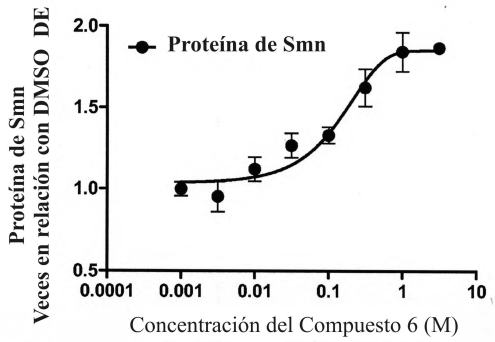


Figura 8a

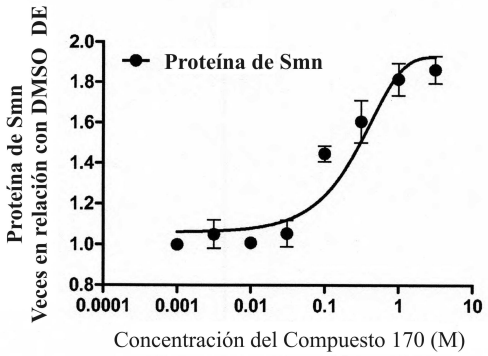


Figura 8b

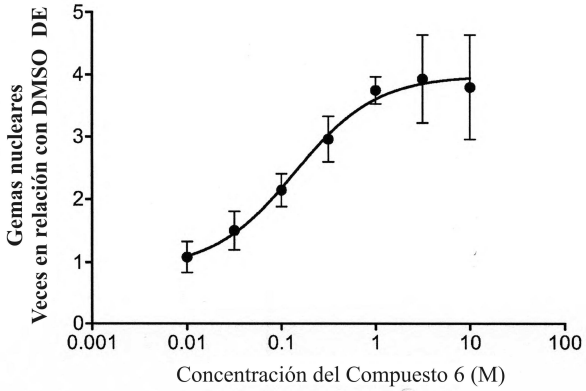


Figura 9a

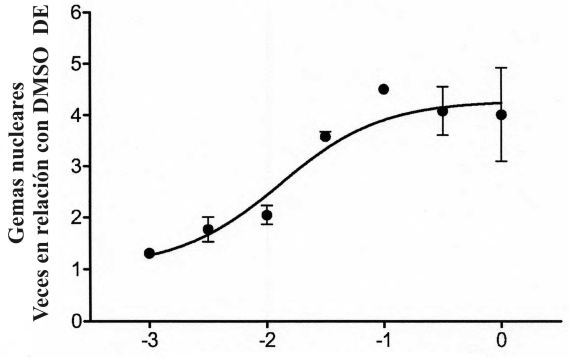


Figura 9b

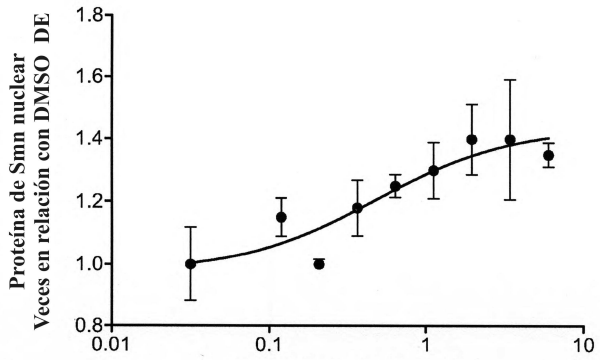

Proteína de Smn nuclear
Veces en relación con DMSO DE
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.01
0.1
1
10
Concentración del Compuesto 6 (M)

Figura 10

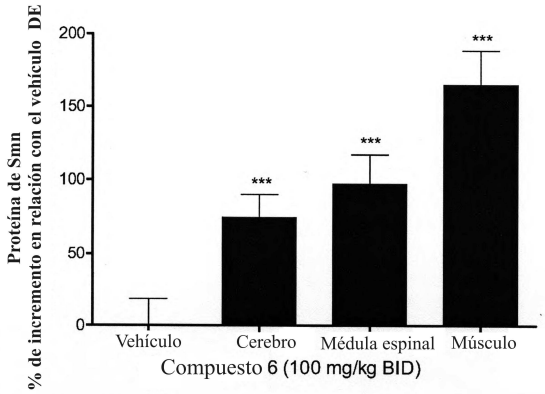


Figura 11a

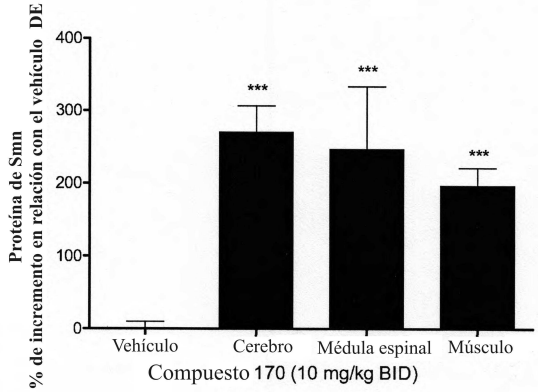
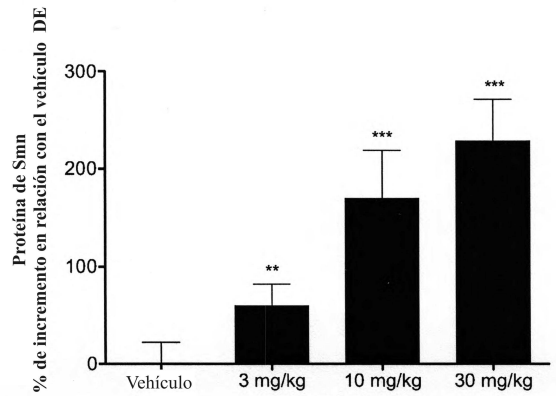
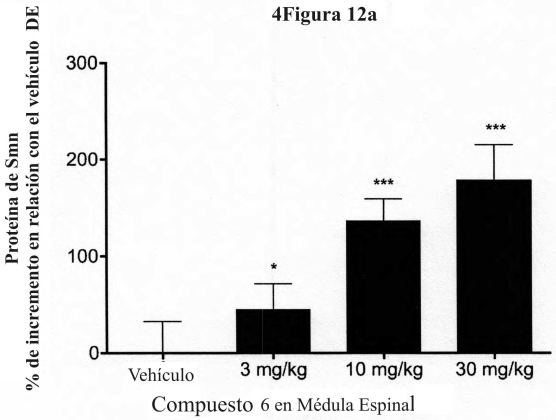


Figura 11b



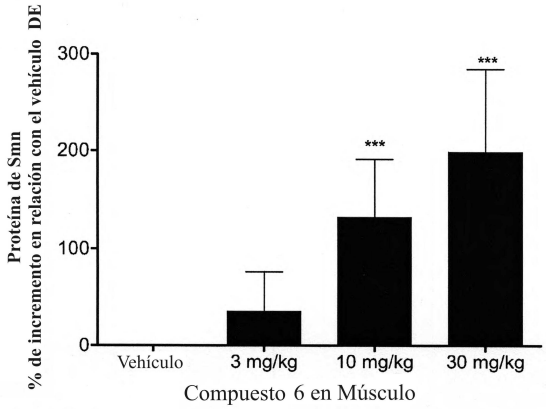
Compuesto 6 en Cerebro

4Figura 12a



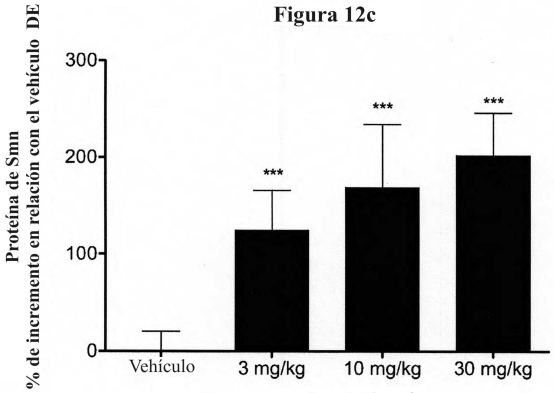
Compuesto 6 en Médula Espinal

Figura 12b



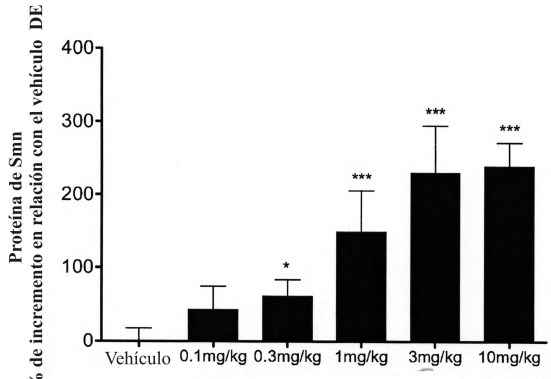
Compuesto 6 en Músculo

Figura 12c



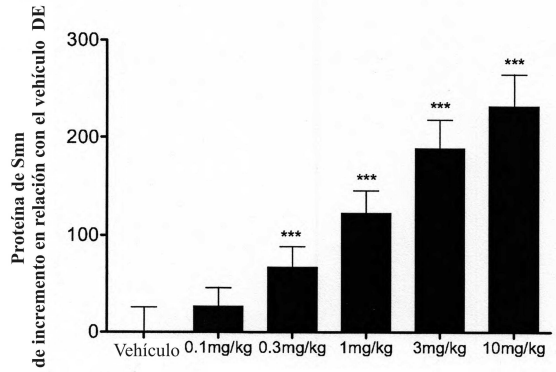
Compuesto 6 en Músculo

Figura 12d



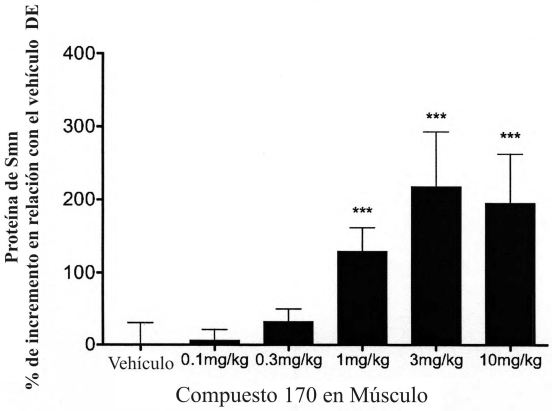
Compuesto 170 en Cerebro

Figura 12e



Compuesto 170 en Médula Espinal

Figura 12f



Compuesto 170 en Músculo

Figura 12g

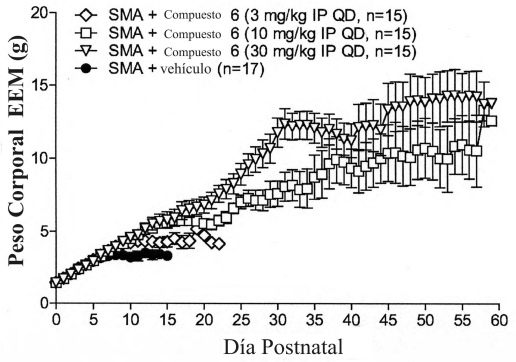
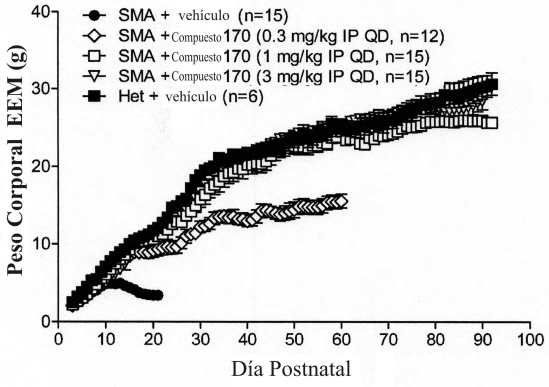


Figura 13a



9Figura 13b

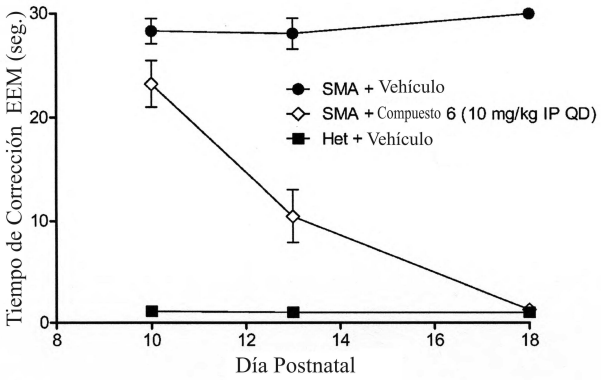


Figura 14a

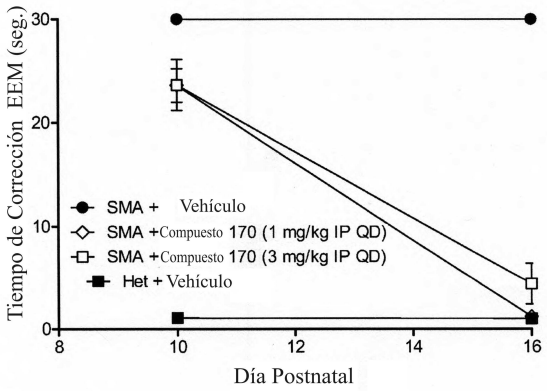


Figura 14b

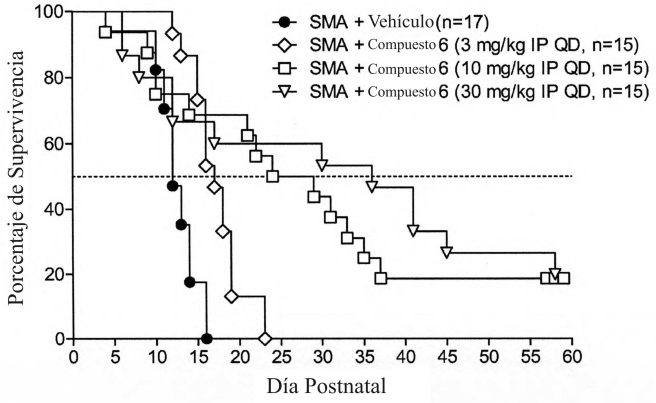


Figura 15a

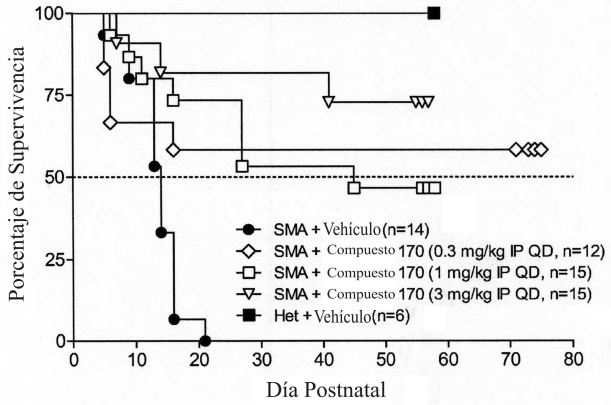


Figura 15b

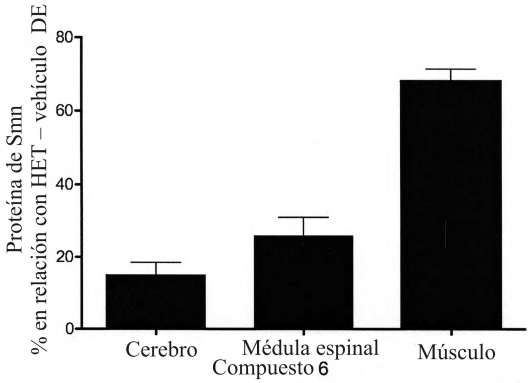


Figura 16a

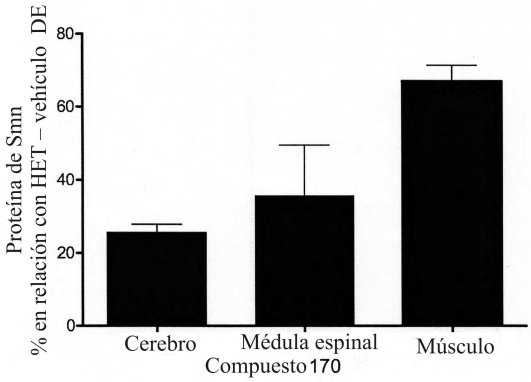


Figura 16b

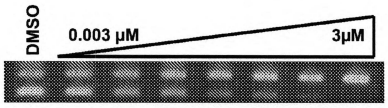


Figura 17a

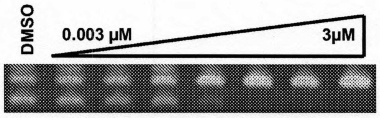


Figura 17b