Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	14 158655 0000 0000	2014-07-22 14:59:03	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 381
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	77094	$ 783750	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	NOVEDOSAS DIHIDROPIRIMIDINOISOQUINOLINONAS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS INFLAMATORIOS

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	GALAPAGOS NV	**Dirección Electrónica:**	patmarks@prietocarrizosa.com
	Dirección:	Industriepark Mechelen Noord Generaal de Wittelaan L11/A3,B-2800	**Domicilio/País de constitución:**	BELGICA - ANTWERPEN - MECHELEN

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 2213502212-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	GALAPAGOS NV	EE	2213502212

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Frederic Gilbert LABEGUERE	**Dirección Electrónica:**	patmarks@prietocarrizosa.com
Dirección:	Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville	**Domicilio/País de constitución:**	FRANCIA - SEINE-SAINT-DENIS - ROMAINVILLE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	LABEGUERE Frederic Gilbert	FRANCIA
2.	NEWSOME Gregory John Robert	FRANCIA
3.	ALVEY Luke Jonathan	FRANCIA
4.	SANIERE Laurent Raymond Maurice	FRANCIA
5.	FLETCHER Stephen Robert	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	FRANCIA	SEINE-SAINT-DENIS	ROMAINVILLE	Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville

2.	FRANCIA	SEINE-SAINT-DENIS	ROMAINVILLE	Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville
3.	FRANCIA	SEINE-SAINT-DENIS	ROMAINVILLE	Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville
4.	FRANCIA	SEINE-SAINT-DENIS	ROMAINVILLE	Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville
5.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	HERTFORDSHIRE	10 Clipped Hedge, Hatfield Heath, Bishops Stortford, Hertfordshire CM22 7EG

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	MAURICIO PATIÑO BONNET	**Dirección Electrónica:**	patmarks@prietocarrizosa.com
Dirección:	CARRERA 9 No. 74-08 OFICINA 305	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 11342699-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/EP2012/076275	**Fecha Solicitud:**	20/12/2012
Número Publicacion:	WO2013/092791	**Fecha Publicacion:**	27/06/2013

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/578,979	22/12/2011

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		20	**Pago Reivindicaciones:**	Si

11 Reducción de tasas.

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

☐ SI ☒ 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 resolucón 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

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

NOVEDOSAS DIHIDROPIRIMIDINOISOQUINOLINONAS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LAS MISMAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS INFLAMATORIOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que antagonizan al GPR84, un receptor acoplado a la proteína G que está involucrado en afecciones inflamatorias.

La presente invención también provee métodos para la producción de estos compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para la prevención y/o tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD, por sus siglas en inglés), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares *(por ejemplo* enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones celulares inmunes mediante la administración de un compuesto de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El GPR84 fue recientemente aislado y caracterizado

de células B humanas (Wittenberger y colaboradores, 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) como resultado de una estrategia de extracción de datos de etiquetas de secuencias expresadas y utilizando también un planteamiento de reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa de cebadores degenerativa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) que apunta a identificar receptores novedosos de quimiocinas expresados en neutrófilos (Yousefi S y colaboradores, 2001 J Leukoc Biol;69, 1045-52).

El GPR84 (también conocido como EX33) siguió siendo un GPCR huérfano hasta la identificación de FFAs de cadena mediana con longitudes de cadena de carbono de 9-14 como ligandos para este receptor (Wang *y colaboradores,* (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). Se describió que el GPR84 era activado por ácido cáprico (C10:0), ácido undecanoico (C11:0) y ácido láurico (C12:0) con potencias de 5 μM, 9 μM y 11 μM, respectivamente. También se describieron dos moléculas pequeñas que tienen cierta actividad agonista con GPR84: 3,3″ di-indolilmetano (DIM) (Wang *y colaboradores,* (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) y embelina (WO 2007/027661).

Se ha demostrado que la expresión de GPR84 es expresada en células inmunes al menos aunque sin limitarse a leucocitos polimorfonucleares (PMN), neutrófilos, monocitos, células T, células B. (Wang y colaboradores, 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi y colaboradores, 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69,

1045-1052, Venkataraman y Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO2007/027661 A2). Se midieron niveles más elevados de GPR84 en neutrófilos y eosinófilos que en células T y células B. La expresión de GPR84 fue demostrada en tejidos que pueden jugar un papel en la propagación de la respuesta inflamatoria tal como pulmón, bazo, médula ósea.

Por ejemplo, en una revisión reciente, Du Bois informó el estado actual de las terapias para enfermedades intersticiales pulmonares, tal como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Existen casi 300 causas inflamatorias o nocivas distintas de la enfermedad pulmonar intersticial que pueden dar como resultado una fibrosis pulmonar difusa y las etapas iniciales de la patología de IPF muy probablemente involucren la inflamación (Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, *9*, 129) y podrían utilizarse ventajosamente terapias combinadas que involucran el tratamiento antiinflamatorio.

La expresión de GPR84 fue sumamente regulada por incremento en monocitos/macrófagos luego de la estimulación de LPS (Wang y colaboradores, 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

Los ratones con inactivación de GPR84 son viables e indistinguibles de los controles de tipo salvaje compañeros de jaula (Venkataraman y Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). La proliferación de células T y B como respuesta a

diversos mitógenos es informada como normal en ratones deficientes en GPR84 (Venkataraman y Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153). Las células T diferenciadas T helper 2 (Th2) de GPR84 KO secretaron niveles más elevados de IL4, IL5, IL13, las 3 citocinas Th2 principales, en comparación con los controles compañeros de jaula del tipo salvaje. En contraste, la producción de la citocina Th1, INFγ, era similar en células T diferenciadas Th1 de GPR84 KO y compañeros de jaula de tipo salvaje (Venkataraman y Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153).

Además, el ácido cáprico, ácido undecanoico y ácido láurico aumentaron dependientemente de la dosis la secreción de la subunidad p40 de la interleuquina-12 (IL-12 p40) de células tipo macrófago de murino RAW264.7 estimuladas con LPS. La citocina proinflamatoria IL-12 juega un papel fundamental para promover la inmunidad mediada por células para erradicar patógenos induciendo y manteniendo respuestas de T helper 1 (T_h1) e inhibiendo las respuestas de T helper 2 (T_h2). Los FFA de cadena mediana, a través de sus acciones directas sobre GPR84, pueden afectar el equilibrio de T_h1/T_h2.

Berry y colaboradores identificaron una firma transcripcional de 393 genes de sangre entera para la tuberculosis (TB) activa (Berry y colaboradores, 2010, Nature, 466, 973-979). GPR84 fue parte de esta firma

transcripcional de 393 genes de sangre entera para TB activa indicando un papel potencial para GPR84 en enfermedades infecciosas.

La expresión de GPR84 también fue descrita en la microglia, células efectoras inmunes primarias del sistema nervioso central (CNS) de origen meiloide-monocítico (Bouchard y colaboradores, 2007, Glia, 55:790-800). Según lo observado en las células inmunes periféricas, la expresión de GPR84 en la microglia fue altamente inducible bajo condiciones inflamatorias tales como el tratamiento con TNFa e IL1 pero también notablemente endotoxemia y encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), sugiriendo un papel en los procesos neuroinflamatorios. Los resultados sugieren que GPR84 sería regulado por incremento en el CNS no solo durante la endotoxemia y la esclerosis múltiple, sino también en todas las afecciones neurológicas en las cuales se producen citocinas proinflamatorias TNFα o IL1b, incluyendo lesión cerebral, infección, enfermedad de Alzheimer (AE), enfermedad de Parkinson (PD).

La expresión de GPR84 fue también observada en adipocitos y se ha demostrado que es aumentada por estímulos inflamatorios (Nagasaki *y colaboradores,* 2012). Los resultados sugieren que GPR84 emerge en adipocitos como respuesta a TNFα de macrófagos infiltrantes y exacerba el ciclo vicioso entre adiposidad y diabesidad, y por ende la

inhibición de la actividad de GPR84 podría ser benéfica para el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos novedosos, procesos para su preparación y su utilización en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD,), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes.

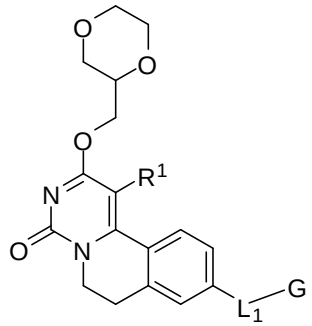
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de dihidropirimidinoisoquinolinona que antagonizan GPR84 y que son potencialmente útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes,

enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes.

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

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



Ia

en donde

R^1 es H, Me o halo;

L_1 está ausente o es -O-, -S- o $-NR^{4a}$-;

G es

R^2,

$-W-L_2-R^2$ o

$-W-L_3-R^3$;

W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble o alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple;

L_2 está ausente o es -O-;

R^2 es

- H,
- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre
  - OH,
  - halo,
  - CN,
  - alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
  - cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
  - heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O,
  - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, S y O, y

- fenilo,

- cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble,
- heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente;

L_3 es $-NR^{4b}-$;

R^3 es

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con

- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente,

- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente;

Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^5 es oxo o R^6;

R^6 es

- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados

independientemente entre halo y OH,

- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- -CN,
- fenilo,
- -O-fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 4 átomos de carbono seleccionado independientemente, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halo y $-C(=O)OR^{11}$;

R^7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo, y

cada uno de R^8, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un aspecto adicional, la presente invención

proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. Por otra parte, un compuesto de la presente invención útil en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento descritos en la presente, es aceptable farmacéuticamente según es preparado y utilizado. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender además otros ingredientes activos adecuados para utilizar en combinación con un compuesto de la invención.

En otro aspecto de la invención, esta invención proporciona compuestos novedosos de la invención para utilizar en la terapia.

En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método para el tratamiento de un mamífero susceptible a o que padece una afección entre aquellas enlistadas en la presente y particularmente, esta afección puede ser asociada con la actividad aberrante de GPR84 y/o con la expresión de GPR84 aberrante y/o con la distribución de GPR84 aberrante, por ejemplo afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas,

enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la invención para utilizar en el tratamiento o prevención de una afección seleccionada entre aquellas enlistadas en la presente, particularmente estas afecciones que pueden estar asociadas con la actividad aberrante de GPR84 y/o expresión de GPR84 aberrante y/o la distribución de GPR84 aberrante tales como afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto de la invención, con protocolos sintéticos representativos y rutas descritas en la

presente.

Por lo tanto, un objetivo principal de esta invención consiste en proporcionar un compuesto de la invención, el cual pueda modificar la actividad de GPR84 y de ese modo evitar o tratar cualquier afección que pueda estar relacionada causalmente con la misma.

Otro objetivo de esta invención consiste en proporcionar un compuesto de la invención que pueda tratar o aliviar afecciones o enfermedades o síntomas de las mismas, tales como afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes, que pueden estar causalmente relacionadas con la actividad y/o expresión y/o distribución de GPR84.

Aún otro objetivo de esta invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de una variedad de patologías, incluyendo las enfermedades asociadas con la actividad aberrante de GPR84 y/o con la expresión de GPR84

aberrante y/o con la distribución de GPR84 aberrante tales como afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes.

Otros objetivos y ventajas se pondrán en evidencia para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Los siguientes términos tienen el propósito de tener los significados presentados con la presente más adelante y son de utilidad para la comprensión de la descripción y del alcance pretendido de la presente invención.

Cuando se describe la invención, la cual puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones, los siguientes términos, en caso de estar presentes, tienen los siguientes significados a menos que se

indique lo contrario. Debe entenderse también que cuando se describe en la presente cualquiera de las porciones definidas más adelante puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes y que las definiciones respectivas tienen el propósito de incluir las porciones sustituidas dentro de su alcance según lo expuesto más adelante. A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido” debe ser definido según lo expuesto más adelante. Adicionalmente, debe entenderse que los términos “grupos” o “radicales” pueden ser considerados intercambiables cuando se utilizan en la presente.

Los artículos “un” y “una” pueden ser utilizados en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo “un análogo” significa un análogo o más de un análogo.

“Alquilo” significa hidrocarburo alifático recto o ramificado que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo está unido a una cadena de alquilo lineal. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y 1,2-dimetilbutilo. Los grupos alquilo particulares

tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

“Alquileno” se refiere a grupos radicales alcano divalentes que tienen la cantidad de átomos de carbono especificada, en particular de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 4 átomos de carbono los cuales pueden ser de cadena recta o ramificadas. Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-CH_2-$) y similares.

“Alquenileno” se refiere a grupos radicales alqueno divalentes que tienen la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de enlaces dobles especificadas, en particular de 2 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 4 átomos de carbono los cuales pueden ser de cadena recta o ramificada. Este término es ejemplificado por grupos tales como $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ y $-CH_2-C(CH_3)=CH-$.

“Alquinileno” se refiere a grupos radicales alquino divalentes que tienen la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de enlaces triples especificadas, en particular de 2 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 4 átomos de carbono los cuales pueden ser de cadena recta o ramificada. Este término es ejemplificado por grupos tales como $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$ y -

$C(CH_3)H-C\equiv CH-$.

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

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos original. En particular arilo se refiere a una estructura de anillos aromáticos, monocíclicos o policíclicos que incluye la cantidad de miembros de anillo especificados. Los grupos arilo particulares tienen entre 6 y 10 miembros de anillo. Donde el grupo arilo es un sistema de anillos monocíclicos, el mismo contiene preferentemente 6 átomos de carbono. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

“Carboxi” se refiere al radical -C(O)OH.

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

“Ciano” se refiere al radical -CN.

“Halo” o “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son ya sea flúor o cloro.

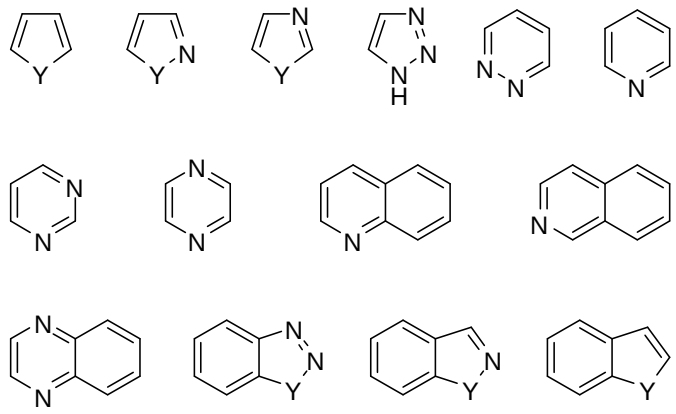
“Hetero” cuando se utiliza para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados con un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede ser aplicado a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tal como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo y similares que tiene entre 1 y 5 y particularmente entre 1 y 3 heteroátomos.

“Heteroarilo” significa una estructura de anillos aromáticos, monocíclicos o policíclicos, que incluye uno o más heteroátomos y la cantidad de miembros de anillo especificada. Los grupos heteroarilo particulares tienen

de 5 a 10 miembros de anillo o de 5 a 6 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de otro ejemplo, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una modalidad, el anillo de heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen aunque sin limitarse a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo

monocíclicos de seis miembros incluyen aunque sin limitarse a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, aunque sin limitarse a, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, aunque sin limitarse a, grupos benzfurano, benztiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, aunque sin limitarse a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

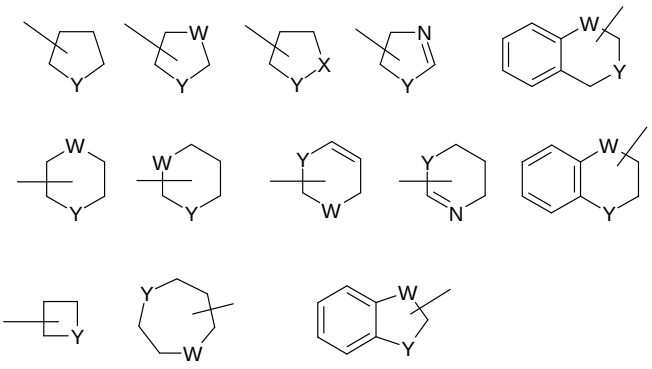
Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona entre >C=O, NH, O y S.

En el presente contexto, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo y/o anillos no aromáticos heterocíclicos estables que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, fusionados a los mismos en donde el grupo contiene la cantidad de miembros de anillo especificada. Los grupos heterocicloalquilo particulares tienen 4-10 miembros de anillo o 5 a 7 miembros de anillo o 5 a 6 miembros de anillo. El grupo heterocicloalquilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de otro ejemplo, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno,

azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo simple. En una modalidad, el anillo de heterocicloalquilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Un sistema de anillos heterocíclicos fusionados puede incluir anillos carbocíclicos y solo debe incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque sin limitarse a, morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro-piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil-piperazinas tal como N-metil-piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Aún otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquil-piperidinas tal como N-metil-piperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo son mostrados en los siguientes ejemplos ilustrativos:



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

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

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

"Sustituido" se refiere a un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno independientemente con el(los) mismo(s) o diferente(s) sustituyente(s).

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

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

carbono.

En el presente contexto, el término “sustituido con uno o más” se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En una modalidad, se refiere a uno a tres sustituyentes. En modalidades adicionales, se refiere a uno o dos sustituyentes. En una modalidad aún adicional, se refiere a un sustituyente.

Una persona de experiencia ordinaria en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que la cantidad máxima de heteroátomos en un anillo heterocíclico químicamente posible, estable, donde es aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener uno a cuatro heteroátomos siempre y cuando el anillo heteroaromático sea químicamente posible y estable.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no son los Estados Unidos o que está enlistado en la Farmacopea Estadounidense o en otra farmacopea generalmente reconocida para utilizar en animales y más particularmente, en seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto

original. En particular, las sales son no tóxicas y pueden ser sales de adición de ácido inorgánico u orgánico y sales de adición de base. Específicamente, las sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original ya sea es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión e3valuminio; o se coordina con

una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen adicionalmente, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Los cationes son ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual un compuesto de la invención es administrado.

“Profármacos” se refiere a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, los cuales tienen grupos disociables y se vuelven por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas los compuestos de la invención los cuales son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

“Solvato” se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, generalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye el

enlace de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden ser preparados, por ejemplo, en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas solventes en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

“Sujeto” incluye humanos. Los términos “humano”, “paciente” y “sujeto” se utilizan intercambiablemente en la presente.

“Cantidad eficaz” significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para la enfermedad. La “cantidad eficaz” puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etcétera, del sujeto a ser tratado.

“Prevenir” o “prevención” se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un

sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la enfermedad o puede estar predispuesto a la enfermedad antes del inicio de la enfermedad.

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

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, grado o severidad de por lo menos uno de los síntomas clínicos). En otra modalidad “tratar” o “tratamiento” se refiere a mejorar por lo menos un parámetro físico, el cual puede no ser discernible por el sujeto. En aún otra modalidad, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un

parámetro físico) o ambos. En una modalidad adicional, “tratar” o “tratamiento” se refiere a ralentizar el progreso de la enfermedad.

En el presente contexto, el término “afección o afecciones inflamatorias” se refiere al grupo de afecciones que incluyen, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, vasculitis, psoriasis, gota, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma, rinitis), enfermedades intestinales inflamatorias (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa) y patologías mediadas por endotoxinas (por ejemplo complicaciones luego de cirugía de derivación o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen con por ejemplo insuficiencia cardíaca crónica). Particularmente el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo asma) y enfermedades intestinales inflamatorias.

En el presente contexto, el término “enfermedades infecciosas” se refiere a enfermedades infecciosas bacterianas e incluye, aunque sin limitarse a, afecciones tales como sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), gastritis, enteritis, enterocolitis, tuberculosis y otras infecciones que involucran, por ejemplo, especies Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella o enterobacterias.

En el presente contexto, el término “enfermedad(es)

autoinmune(s)” se refiere al grupo de enfermedades que incluyen enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (incluyendo afecciones tal como COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)), psoriasis, asma (por ejemplo asma intrínseco, asma extrínseco, asma por el polvo, asma infantil) particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis por contacto y dermatitis eccematosa adicional, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Particularmente, el término se refiere a COPD, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedad intestinal inflamatoria.

En el presente contexto, el término “enfermedad(es) endocrina(s) y/o metabólica(s)” se refiere al grupo de afecciones que involucran la producción insuficiente o en exceso del cuerpo de ciertas hormonas, mientras que los trastornos metabólicos afectan la capacidad del cuerpo de procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos endocrinos incluyen hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroide, diabetes

mellitus, enfermedades de las glándulas adrenales (incluyendo el síndrome de Cushing y enfermedad de Addison) y disfunción ovárica (incluyendo síndrome de ovario poliquístico), entre otras. Algunos ejemplos de trastornos metabólicos incluyen fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

En el presente contexto, el término “enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes” incluye afecciones con síntomas tales como infecciones virales y bacterianas recurrentes e interminables y recuperación lenta. Otros síntomas invisibles pueden ser la incapacidad de eliminar parásitos, levaduras y patógenos bacterianos en los intestinos o por todo el cuerpo.

En el presente contexto, el término “afecciones neuroinflamatorias” se refiere a enfermedades o trastornos caracterizados por déficits neurológicos abruptos asociados con la inflamación, desmielinización y daño axonal, e incluye aunque sin limitarse a afecciones tales como el síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomielitis autoinmune.

“Compuesto(s) de la invención” y expresiones equivalentes, tiene el propósito de abarcar compuestos de la(s) Fórmula(s) según lo descrito en la presente, la expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos y los solvatos de las

sales farmacéuticamente aceptables donde el contexto así lo permite. Similarmente, la referencia a los compuestos intermedios, ya sea que por sí mismos sean reclamados o no, tiene el propósito de abarcar sus sales y solvatos, donde el contexto así lo permita.

Cuando en la presente se hace referencia a los intervalos, por ejemplo, aunque sin limitación, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la citación de un intervalo debería ser considerada una representación de cada miembro del intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en sus formas de ácido y derivado de ácido, aunque en la forma sensible al ácido a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos por profesionales de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción del ácido original con un alcohol adecuado o amidas preparadas mediante la reacción del compuesto de ácido original con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son profármacos particularmente

útiles. En algunos casos, es deseable preparar profármacos del tipo ésteres dobles tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. Los profármacos particulares son el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, ésteres de los compuestos de la invención.

En el presente contexto, el término “variante isotópica” se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, una “variante isotópica” de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como por ejemplo, deuterio (^{2}H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el cual se realiza la sustitución isotópica, los siguientes átomos, donde están presentes, pueden variar, de modo que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H/D, cualquier carbono puede ser ^{13}C o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N y que la presencia y colocación de los átomos puede determinarse dentro del conocimiento de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, donde los compuestos resultantes pueden utilizarse para estudios de distribución tisular de fármaco y/o substrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^{3}H y carbono-14, es decir ^{14}C, son

particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. Adicionalmente, los compuestos pueden ser preparados que son sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N y serían útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación de los receptores del substrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, radiactivas o no, tienen el propósito de ser abarcadas dentro del alcance de la invención.

También deberá entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio son denominados “isómeros”. Los isómeros que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio son denominados “estereoisómeros”.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro son denominados “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares no superimponibles entre sí se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de

secuenciamiento R y S de Cahn y Prelog o por el modo en el cual la molécula rota el plano de luz polarizada y es designado como dextrorrotativo o levorrotativo (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla del mismo. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una “mezcla racémica”.

“Tautómeros” se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros puesto que son rápidamente interconvertidos mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo es las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano, que son igualmente formadas mediante el tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; los compuestos pueden, por ende, ser producidos como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto en particular en la especificación y en las reivindicaciones tiene el propósito de incluir tanto enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser metabolizados para producir metabolitos biológicamente activos.

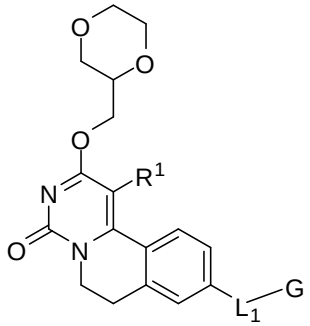
LOS COMPUESTOS

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

La presente invención también proporciona métodos para la producción de los compuestos de la invención,

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

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



Ia

en donde

R^1 es H, Me o halo;

L_1 está ausente o es -O-, -S- o $-NR^{4a}$-;

G es

R^2,

$-W-L_2-R^2$ o

$-W-L_3-R^3$;

W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble o alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple;

L_2 está ausente o es -O-;

R^2 es

- H,
- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre
  - OH,
  - halo,
  - CN,
  - alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
  - cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
  - heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O,
  - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, S y O, y

- fenilo,

- cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble,
- heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente;

L_3 es $-NR^{4b}-$;

R^3 es

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con

- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente,

- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente;

Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^5 es oxo o R^6;

R^6 es

- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados

independientemente entre halo y OH,

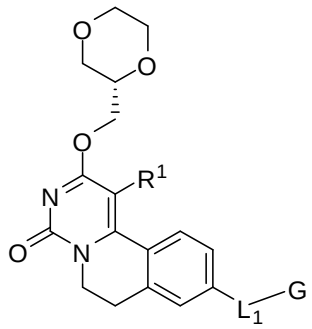
- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- -CN,
- fenilo,
- -O-fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 4 átomos de carbono seleccionado independientemente, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halo y $-C(=O)OR^{11}$;

R^7 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo; y

cada uno de R^8, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En una modalidad adicional, se describe un

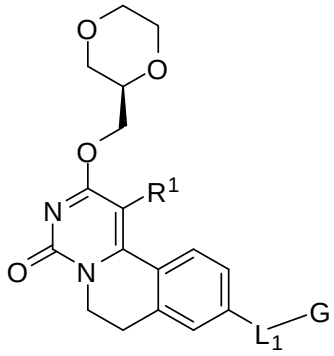
compuesto de la invención que tiene una Fórmula Ib:



Ib

en donde R^1, L_1 y G son según lo descrito previamente.

En aún otra modalidad, se describe un compuesto de la invención que tiene una Fórmula Ic:



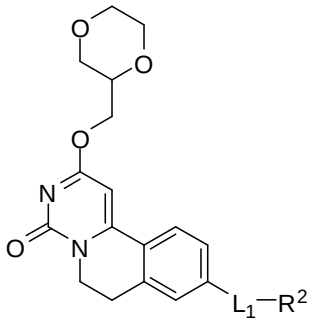
Ic

en donde R^1, L_1 y G son según lo descrito previamente.

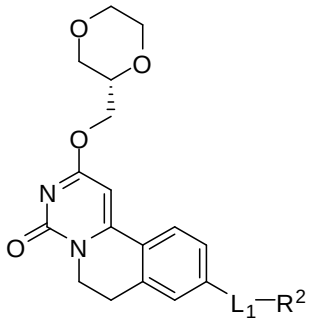
En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Ia, Ib o Ic, en donde R^1 es Me, F o Cl.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Ia, Ib o Ic, en donde R^1 es H.

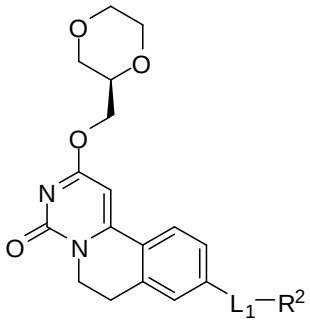
En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula IIa, IIb o IIc:



IIa



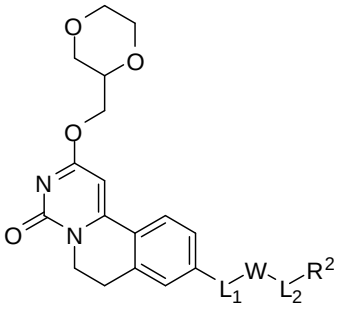
IIb



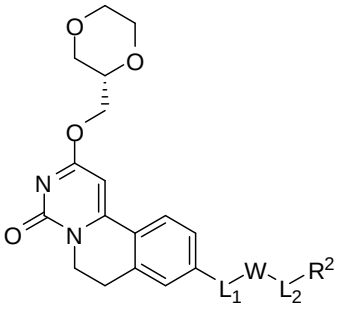
IIc

en donde L_1 y R^2 son según lo descrito previamente.

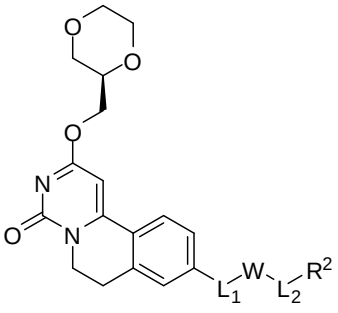
En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa



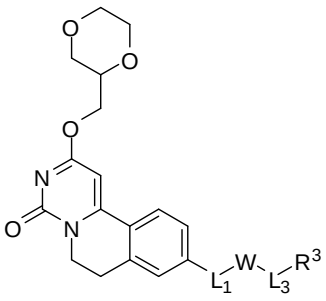
IIIb



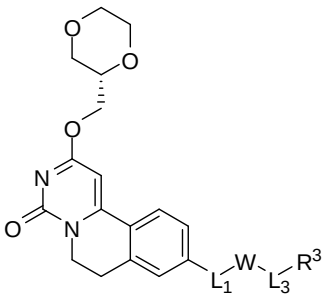
IIIc

en donde L_1, W, L_2 y R^2 son según lo descrito previamente.

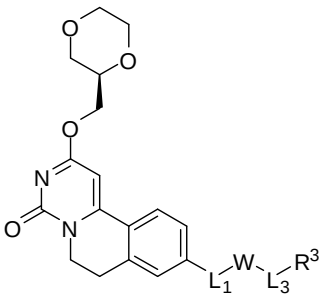
En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula IVa, IVb o IVc:



IVa



IVb



IVc

en donde L_1, W, L_3 y R^3 son según lo descrito previamente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IVc, en donde L_1 está ausente o es -O-. En una modalidad preferida, L_1 está ausente.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IVc, en donde L_1 es $-NR^{4a}-$, donde R^{4a} es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, R^{4a} es H, Me, Et o ciclopropilo. En una modalidad más preferida, R^{4a} es H.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono. En una modalidad preferida, W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En una modalidad más preferida, W es $-CH_2-$. En otra modalidad más preferida, W es $-CH_2-CH_2-$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble. En una modalidad preferida, W es -CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$. En una modalidad más preferida, W es -CH=CH-. En otra modalidad más preferida, W es $-CH_2-CH=CH-$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es

según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IVc, en donde W es alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple. En una modalidad preferida, W es -C≡C-, $-CH_2-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$. En una modalidad más preferida, W es -C≡C-. En otra modalidad más preferida, W es $-CH_2-C\equiv C-$.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_2 está ausente. En otra modalidad, L_2 es -O-.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 está ausente o es -O-, W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; y L_2 y R^2 son según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En una modalidad más preferida, W es $-CH_2-$. En otra modalidad preferida, W es $-CH_2-CH_2-$.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 está ausente o es -O-, W es alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble; y L_2 y R^2 son según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es -CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$. En una modalidad más preferida, W es -CH=CH-. En otra modalidad más preferida, W es $-CH_2-CH=CH-$.

En aún otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en

donde L_1 está ausente, W es alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple; y L_2 y R^2 son según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es -C≡C-, -CH_2-C≡C- o -C≡C-CH_2-. En una modalidad más preferida, W es -C≡C-. En otra modalidad más preferida, W es -CH_2-C≡C-.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; y R^2 es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es -CH_2-, -CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-. En una modalidad más preferida, W es -CH_2-. En otra modalidad más preferida, W es -CH_2-CH_2-.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble; y R^2 es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es -CH=CH-, -CH_2-CH=CH- o -CH=CH-CH_2-. En una modalidad más preferida, W es -CH=CH-. En otra modalidad más preferida, W es -CH_2-CH=CH-.

En aún otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic o IIIa-IIIc, en donde L_1 y L_2 están ausentes, W es alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple; y R^2 es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, W es

-C≡C-, -CH_2-C≡C- o -C≡C-CH_2-. En una modalidad más preferida, W es -C≡C-. En otra modalidad más preferida, W es -CH_2-C≡C-.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es H.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu. En una modalidad más preferida, R^2 es Me, Et, *i*-Pr o *t*-Bu. En una modalidad más preferida, R^2 es *t*-Bu.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo. En una modalidad preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y

O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo. En otra modalidad preferida, es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirralolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una modalidad más preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirralolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo. En una modalidad preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-

Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con un grupo seleccionado entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo. En otra modalidad preferida, es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirralolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una modalidad más preferida, R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu sustituido con un grupo seleccionado entre OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirralolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo. En una modalidad que es la más preferida, R^2 es $-CH_2$-OH, $-C(CH_3)_2$-OH, $-CH(OH)CH_3$, $-CH(OH)-C_2H_5$, $-CH(OH)-C_3H_7$, $-C(OH)(C_2H_5)_2$, $-C(OH)H-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C(OH)H-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH(OCH_3)-CH_3$, $-C(OCH_3)H-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopentilo, $-CH_2$-oxetanilo, $-CH_2$-tetrahidrofuranilo o $-CH_2$-

tetrahidropiranilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble. En una modalidad preferida, R^2 es ciclohexenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En una modalidad preferida, R^2 es dihidropiranilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o

ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5. En otra modalidad más preferida, R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En aún otra modalidad de las más preferidas, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es R^6 y R^6 se selecciona entre OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, en donde R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O. En una modalidad preferida, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es

heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O sustituido con un grupo R^5. En una modalidad más preferida, R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 se selecciona entre oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5. En una modalidad de las más preferidas, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 se selecciona entre oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O. En una modalidad preferida, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, R^2 es heteroarilo

de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En otra modalidad más preferida, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y fenilo. En una modalidad de las más preferidas, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo,

pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y fenilo. En otra modalidad de las más preferidas, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o fenilo. En otra modalidad de las más preferidas, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2 es fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-IIIc, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En aún otra modalidad más preferida, R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad de las más preferidas, R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona

entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad de las más preferidas, R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En una modalidad adicional más preferida R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt y -NHC(=O)Me. En otra modalidad más preferida adicional R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NH_2$ y -C(=O)NHMe.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde L_3 es $-NR^{4b}-$ y R^{4b} es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, R^{4b} es H, Me, Et o ciclopropilo. En una modalidad más preferida, R^{4a} es H.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o

heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^3 es Me o Et, cada uno de los cuales es sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente. En otra modalidad preferida, R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con fenilo o piridilo. En una modalidad más preferida, R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es sustituido con Me, Et, F o Cl. En una modalidad de las más preferidas, R^3 es Me o Et, cada uno de los cuales es sustituido con fenilo o piridilo. En una modalidad más preferida, R^3 es Me o Et, cada uno de los cuales es sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales es sustituido con Me, Et, F o Cl.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en

donde R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O. En una modalidad preferida, R^3 es piridilo.

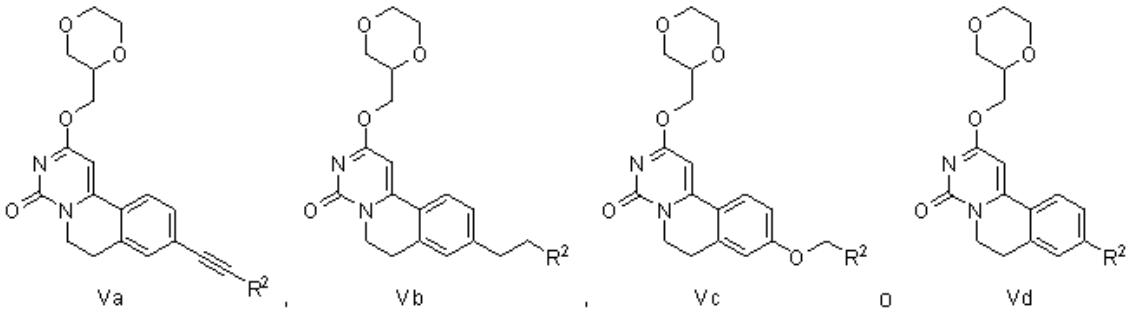
En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, R^3 es piridilo, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 es según lo descrito previamente. En otra modalidad preferida, R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 se selecciona entre Me, Et, F y Cl. En una modalidad más preferida, R^3 es piridilo sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 se selecciona entre Me, Et, F y Cl. En una modalidad de las más preferidas, R^3 es piridilo sustituido con un grupo R^7 seleccionado entre Me, Et, F y Cl.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R^3 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En una

modalidad preferida, R^3 es fenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según cualquiera de las Fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb o IVc, en donde R^3 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 es según lo descrito previamente. En una modalidad preferida, R^3 es fenilo, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 es según lo descrito previamente. En otra modalidad preferida, R^3 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 se selecciona entre Me, Et, F y Cl. En una modalidad más preferida, R^3 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^7 se selecciona entre Me, Et, F y Cl. En una modalidad de las más preferidas, R^3 es fenilo sustituido con un grupo R^7 seleccionado entre Me, Et, F y Cl.

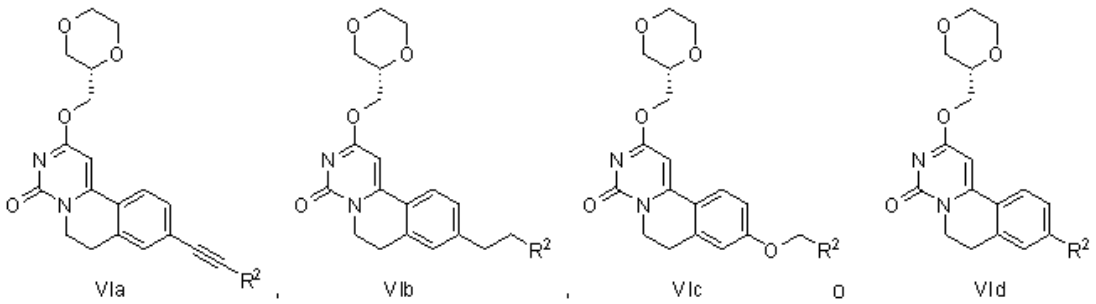
En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Va, Vb, Vc o Vd:



en donde R^2 es según lo descrito previamente.

En una modalidad adicional, el compuesto de la invención no es según la Fórmula Va, Vb, Vc o Vd.

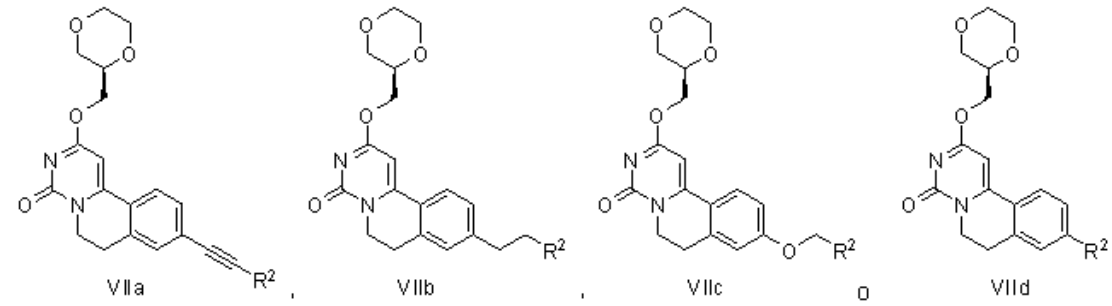
En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula VIa, VIb, VIc o VId:



en donde R^2 es según lo descrito previamente.

En una modalidad adicional, el compuesto de la invención no es según la Fórmula VIa, VIb, VIc o VId.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula VIIa, VIIb, VIIc o VIId:



en donde R^2 es según lo descrito previamente.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En una modalidad

preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R^2 no es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2 no es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad más preferida, R^2 no es ciclopropilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5. En otra modalidad más preferida, R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo, o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad más preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo, o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra modalidad

más preferida, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es OH.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa o VIIb, en donde R^2 no es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 no es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5. En una modalidad más preferida, R^2 no es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5. En otra modalidad más preferida, R^2 no es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo, o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad más preferida, R^2 no es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es oxo, o R^6 en donde R^6 se selecciona de OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad adicional de las más preferidas, R^2 no es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5, en donde R^5 es OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2

es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O. En una modalidad preferida, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2 no es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O. En una modalidad preferida, R^2 no es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, n donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo,

tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En otra modalidad más preferida, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y fenilo. En una modalidad de las más preferidas, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O

y S, y fenilo. En otra modalidad más preferida, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo. En una modalidad más preferida adicional, R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2 no es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 no es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados

independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 no es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En otra modalidad más preferida, R^2 no es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y fenilo. En una modalidad de las más preferidas, R^2 no es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y fenilo. En otra modalidad más preferida, R^2 no es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo. En una modalidad más preferida adicional, R^2 no es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, $-CF_3$, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, -CN, ciclopropilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2 es fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc o VId, en donde R^2 no es arilo de 6 a 10 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R^2

no es fenilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$, y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad de las más preferidas, R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 es fenilo

sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En una modalidad más preferida adicional R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - y -NHC(=O)Me. En una modalidad más preferida adicional R^2 es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $C(=O)NH_2$ y -C(=O)NHMe.

En otra modalidad, el compuesto de la invención es según la Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc o VIId, en donde R^2 no es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad preferida, R^2 no es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad más preferida, R^2 no es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 no es arilo de 6 a 10 átomos de

carbono sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente. En una modalidad de las más preferidas, R^2 no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otra modalidad más preferida, R^2 no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En una modalidad más preferida adicional R^2 no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - y -NHC(=O)Me. En una modalidad más preferida adicional R^2 no es fenilo sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente, en donde cada grupo R^6 se selecciona entre $C(=O)NH_2$ y -C(=O)NHMe.

En una modalidad, el compuesto de la invención se

selecciona entre:

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

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

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

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

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,

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

[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

Ester terc-butílico del ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-

1- carboxílico,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
Metilamida del ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carboxílico,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,
9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrilo,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-Cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,
3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,
9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

9-(2,3-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo,

9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4.5,6-tetrahidro-2H-[1,2’]bipiridinil-5’-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

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

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo,

9-terc-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(5-terc-Butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-[3-(Bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-

6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-Bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,

2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,

9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

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

9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(4,4-Dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(Ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(Ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,2-Dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

En una modalidad, el compuesto de la invención se selecciona entre:
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, y
2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

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

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

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

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

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

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

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

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

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de un compuesto de la invención de acuerdo con la fórmula anterior. Los profármacos son derivados de un compuesto de la invención, los cuales tienen grupos metabólicamente disociables y se vuelven por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas los compuestos de la invención, los cuales son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas de ácido como derivadas de ácido, pero la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo del mamífero (ver, Bundgard, H. Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos por los profesionales de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado o amidas preparadas por medio de la reacción del compuesto de ácido original con una amina sustituida o no sustituida o anhídridos ácidos o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son

profármacos preferidos. En algunos casos, es deseable preparar profármacos del tipo ésteres dobles tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. Son particularmente útiles son los ésteres de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, arilo, arilo de 7 a 12 átomos de carbono sustituido y arilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono de los compuestos de la invención.

Si bien los grupos especificados para cada modalidad han sido enlistados en general anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el cual diversas o cada modalidad en la Fórmula anterior, así como también otras fórmulas presentadas en la presente, se selecciona entre uno o más de miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención tiene el propósito de incluir todas las combinaciones de las modalidades dentro de su alcance.

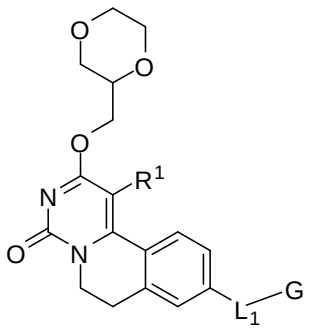
Si bien los grupos especificados para cada modalidad han sido enlistados en general anteriormente por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se selecciona entre una o más modalidades de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas enlistadas anteriormente. Por lo tanto, la presente invención tiene el propósito de incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las

modalidades descritas dentro de su alcance.

Alternativamente, la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una modalidad o combinaciones de las mismas también es contemplada por la presente invención.

CLAUSULAS

1. Un compuesto según la fórmula Ia:



Ia

en donde

R^1 es H, Me o halo;

L_1 está ausente o es -O-, -S- o $-NR^{4a}$-;

G es

R^2,

$-W-L_2-R^2$ o

$-W-L_3-R^3$;

W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble o alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple;

L_2 está ausente o es -O-;

R^2 es

- H,
- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre
  - OH,
  - halo,
  - CN,
  - alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
  - cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
  - heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O,
  - heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, y
  - fenilo,
- cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble,
- heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente,

- heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente;

L_3 es $-NR^{4b}-$;

R^3 es

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con
  - arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
  - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente

entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o

- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente;

Cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^5 es oxo o R^6;

R^6 es

- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- -CN,
- fenilo,

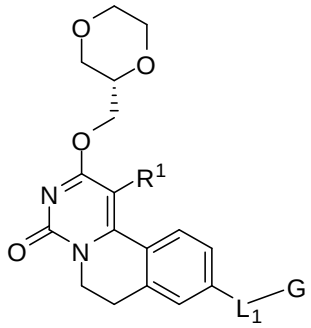
- -O-fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 4 átomos de carbono seleccionado independientemente, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halo y -C(=O)OR^{11};

R^{7} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo; y

cada uno de R^{8}, R^{9}, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable.

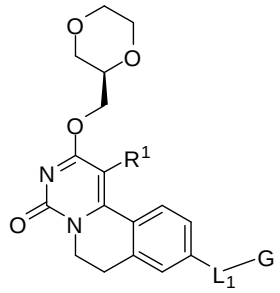
2. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Ib:



Ib

en donde R^1, L_1 y G son según lo descrito previamente.

3. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Ic:



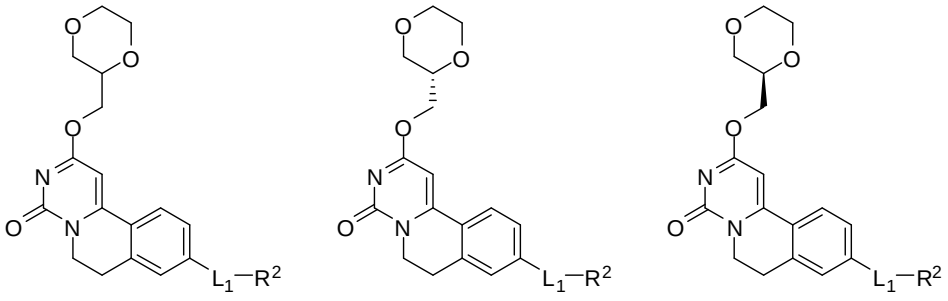
Ic

en donde R^1, L_1 y G son según lo descrito previamente.

4. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R^1 es Me, F o Cl.

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

6. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1 o 2, en donde el compuesto es según la Fórmula IIa, IIb o IIc:

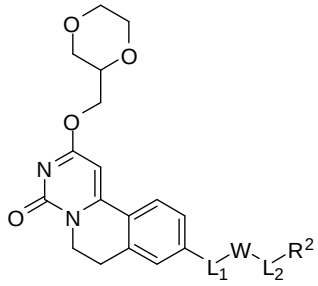


IIa IIb IIc

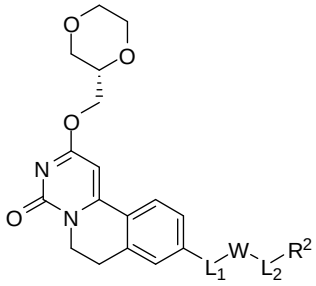
en donde L_1 y R^2 son según lo descrito en la

reivindicación 1.

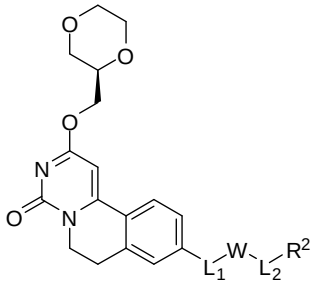
7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1 o 2, en donde el compuesto es según la Fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa



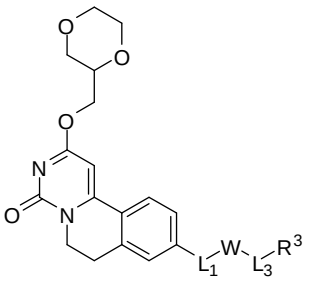
IIIb



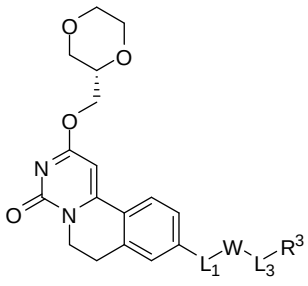
IIIc

en donde L_1, W, L_2 y R^2 son según lo descrito previamente.

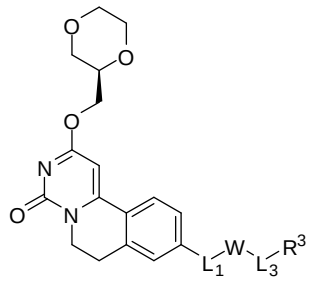
8. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1 o 2, en donde el compuesto es según la Fórmula IVa, IVb o IVc:



IVa



IVb



IVc

en donde L_1, W, L_3 y R^3 son según lo descrito en la reivindicación 1.

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

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

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

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

13. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 o 7-11, en donde W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

14. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 13, en donde W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

15. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 14, en donde W es $-CH_2-CH_2-$.

16. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 o 7-11, en donde W es alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble.

17. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 16, en donde W es $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2$.

18. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 17, en donde W es -CH=CH-.

19. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 o 7-11, en donde W es alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple.

20. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 19, en donde W es -C≡C-, $-CH_2-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH_2-$.

21. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 20, en donde W es -C≡C-.

22. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 o 9-21, en donde L_2 es -O-.

23. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 o 9-21, en donde L_2 está ausente.

24. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5, 7 o 9-21, en donde L_1 y L_2 están ausentes y W es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

25. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1-5, 7 o 9-21, en donde L_1 y L_2 están ausentes y W es -CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$.

26. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1-5, 7 o 9-21, en donde L_1 y L_2 están ausentes y W es -C≡C-, $-CH_2$-C≡C- o -C≡C-CH_2-.

27. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es H.

28. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

29. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 28, en donde R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu.

30. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo.

31. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu o *t*-Bu, cada uno de

los cuales es sustituido con un grupo seleccionado entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O), heteroarilo de 5-6 miembros (que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O) y fenilo.

32. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de la cláusula 30, en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirralolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y fenilo.

33. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble.

34. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 33, en donde R^2 es ciclohexenilo.

35. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25,

en donde R^2 es heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble, y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

36. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 35, en donde R^2 es dihidropiranilo.

37. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

38. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5.

39. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 38, en donde R^5 es oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

40. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según las cláusulas 37, 38 o 39, en donde R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

41. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O.

42. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, sustituido con un grupo R^5.

43. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 42, en donde R^5 se selecciona entre oxo o R^6 en donde R^6 se selecciona entre OH y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

44. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 41, 42 o 43, en donde R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo.

45. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O.

46. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente.

47. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, según la cláusula 46, en donde cada R^6 se selecciona independientemente entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y fenilo.

48. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 45, 46 o 47, en donde R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

49. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono.

50. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-7 o 9-25, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente.

51. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 50, en donde R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4

átomos de carbono y -C(=O)NR^9R^{10}, en donde cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

52. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 49, 50 o 51, en donde R^2 es fenilo.

53. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde L_3 es -NR^{4b}- y R^{4b} es H, Me, Et o ciclopropilo.

54. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con fenilo o piridilo.

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

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

57. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21,

en donde R^3 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente.

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

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

60. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono.

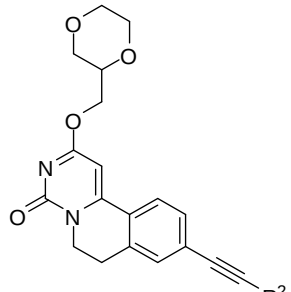
61. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las cláusulas 1-5 u 8-21, en donde R^3 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente.

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

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

64. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

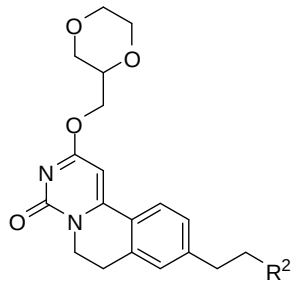
aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Va:



Va

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

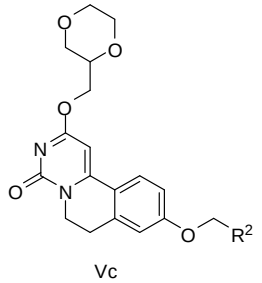
65. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Vb:



Vb

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

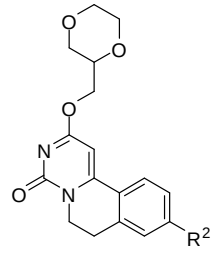
66. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Vc:



Vc

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

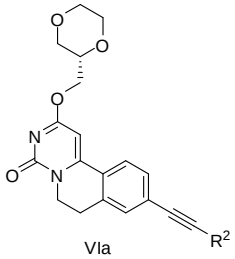
67. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula Vd:



Vd

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

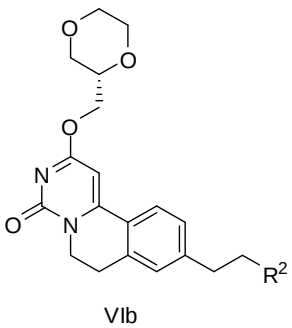
68. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIa:



VIa

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

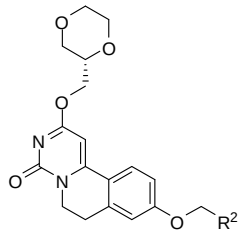
69. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIb:



VIb

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

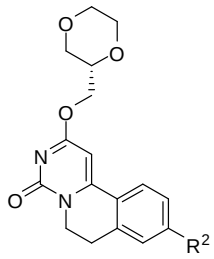
70. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIc:



VIc

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

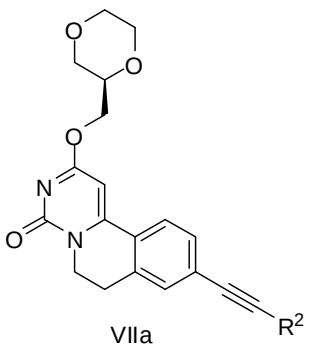
71. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VId:



VId

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

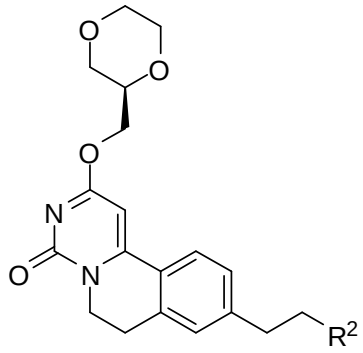
72. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIIa:



VIIa

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

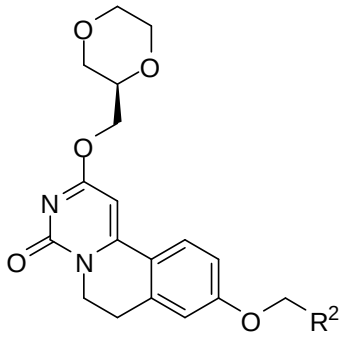
73. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIIb:



VIIb

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

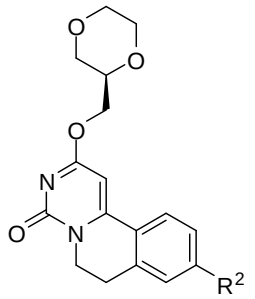
74. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIIc:



VIIc

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

75. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 1, en donde el compuesto es según la Fórmula VIId:



VIId

en donde R^2 es según lo descrito previamente.

76. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 64, 65, 68, 69, 72 o 73, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

77. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 64, 65, 68, 69, 72 o 73, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido con un grupo R^5.

78. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 77, en donde R^5 es oxo o R^6 donde R^6 es OH o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

79. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 76, 77 o 78, en donde R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

80. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 o 75, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O.

81. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 o 75, en donde R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, sustituido con uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente.

82. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 81, en donde R^6 se selecciona entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y fenilo.

83. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 80, 81 u 82, en donde R^2 es furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indanilo o indazolilo.

84. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 o 75, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono.

85. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 66, 67, 70, 71, 74 o 75, en donde R^2 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con

uno o dos grupos R^6 seleccionados independientemente.

86. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 85, en donde R^6 se selecciona entre halo, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y $-C(=O)NR^9R^{10}$ y cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

87. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, según la cláusula 84, 85 u 86, en donde R^2 es fenilo.

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

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

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención es administrado típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Las composiciones pueden ser preparadas en forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo.

En general, un compuesto de la invención es administrado en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad de un compuesto realmente administrada típicamente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención puede ser administradas por una variedad de rutas incluyendo la ruta oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intra-articular, intravenosa, intramuscular, intranasal e inhalación. Dependiendo de la ruta de administración pretendida, un compuesto de esta invención es preferentemente formulado como composiciones inyectables u orales o como ungüentos, como lociones o como parches todos para la administración transdérmica.

Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones son presentadas en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada

unidad una cantidad predeterminada de material activo que se calcula para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampolletas precargadas, premedidas o jeringas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En las composiciones, un compuesto de la invención es generalmente un componente menor (entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 50% en peso o preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y auxiliares del procesamiento útiles para configurar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con amortiguadores, agentes de suspensión y dispensadores, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio

coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Las composiciones inyectables están basadas, típicamente, en solución salina estéril inyectable o solución salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en las composiciones es típicamente un componente menor, siendo a menudo entre aproximadamente 0.05 y 10% en peso siendo el resto el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas son típicamente formuladas como un ungüento tópico o crema que contiene el o los ingredientes activos, generalmente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10% en peso y más preferentemente entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 15% en peso. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos serán combinados típicamente con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con, por ejemplo una base cremosa aceite en agua. Las formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes

adicionales para aumentar la penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o de la formulación. Todas esas formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos son incluidos dentro del alcance de esta invención.

Un compuesto de la invención también puede ser administrado mediante un dispositivo transdérmico. Por lo tanto, la administración transdérmica puede ser lograda utilizando un parche ya sea del tipo depósito o membrana porosa o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópicamente administrables son meramente representativos. Otros materiales así como también técnicas de procesamiento y similares son expuestos en la Parte 8 de Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, incorporada a la presente como referencia.

Un compuesto de la invención puede ser también administrado en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos puede encontrarse en Remington’s Pharmaceutical Sciences.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden ser

preparadas de acuerdo con esta invención. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Tabletas

Un compuesto de la invención puede ser mezclado como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio puede ser agregada como un lubricante. La mezcla puede ser formada en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de amida activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación 2 - Cápsulas

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

Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg) puede mezclarse con sacarosa (1.75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante puede ser mezclada, puede pasarse a través de un tamiz U.S. de malla No. 10 y luego mezclarse con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), el saborizante y el color pueden

ser diluidos con agua y agregados con agitación. A continuación, puede agregarse suficiente agua con agitación. Luego puede agregarse agua suficiente para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 - Tabletas

Un compuesto de la invención puede ser mezclado como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en un relación de peso 1:2 aproximada. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como un lubricante. La mezcla es formada en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de amida activo) en una prensa de tabletas.

Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de la invención puede ser disuelto o suspendido en un medio acuoso inyectable con solución salina estéril amortiguada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulación 6 - Tópica

El alcohol de estearilo (250 g) y una vaselina blanca (250 g) pueden fundirse a aproximadamente 75ºC y luego una mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabeno (0.25 g), propilparabeno (0.15 g), laurilsulfato sódico (10 g) y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) pueden agregarse y la mezcla resultante puede agitarse hasta que se coagula.

METODOS DE TRATAMIENTO

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

Por consiguiente, un compuesto y las composiciones farmacéuticas de la invención encuentran utilidad como agentes terapéuticos para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes, en mamíferos incluyendo en seres humanos.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica

que comprende el compuesto de la invención para utilizar en la manufactura de un medicamento.

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

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar como una medicina para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias. En una modalidad específica, la afección inflamatoria se selecciona entre enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y fibrosis

pulmonar idiopática (IPF).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar en la manufactura de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias. En una modalidad específica, la afección inflamatoria se selecciona entre enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible a o que padece afecciones inflamatorias, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o uno o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una modalidad específica, la afección inflamatoria se selecciona entre enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un mamífero que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad seleccionada de condiciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales

inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes.

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

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

En aspectos adicionales del método de tratamiento, esta invención proporciona métodos para el tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible a o que padece,

condiciones neuroinflamatorias, síndrome Guillain-Barré (GBS), esclerosis múltiple, degeneración axonal, encefalomielitis autoinmune, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o uno o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

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

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

enterocolitis, tuberculosis y otras infecciones que involucran, por ejemplo, las especies Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, enterobacterias.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos para el tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible a una enfermedad infecciosa o que la padece, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una modalidad específica, las enfermedades infecciosas se seleccionan entre sepsis, septicemia, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), gastritis, enteritis, enterocolitis, tuberculosis y otras infecciones que involucran, por ejemplo, las especies Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, enterobacterias.

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar como una medicina para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes. En una modalidad específica, las enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes se seleccionan entre COPD, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I,

vasculitis y enfermedad intestinal inflamatoria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar en la manufactura de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes. En una modalidad específica, las enfermedades autoinmunes, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes se seleccionan entre COPD, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedad intestinal inflamatoria.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos para el tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible a o que padece enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o uno o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una modalidad específica, las enfermedades autoinmunes y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes se selecciona entre COPD, asma, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, vasculitis y enfermedad intestinal

inflamatoria.

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar como una medicina para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En una modalidad específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se seleccionan entre hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroidea, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas adrenales (incluyendo síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), disfunción ovárica (incluyendo síndrome de ovario poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención para utilizar en la manufactura de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades endocrinas y/o metabólicas. En una modalidad específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se seleccionan entre hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas adrenales (incluyendo el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison), disfunción ovárica (incluyendo síndrome de ovario

poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

En aspectos adicionales de método de tratamiento, esta invención proporciona métodos para el tratamiento y/o profilaxis de un mamífero susceptible a o que padece enfermedades endocrinas y/o metabólicas, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o uno o más de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. En una modalidad específica, las enfermedades endocrinas y/o metabólicas se seleccionan entre hipotiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, enfermedades de la glándula paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades de las glándulas adrenales (incluyendo el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison), disfunción ovárica (incluyendo síndrome de ovario poliquístico), fibrosis quística, fenilcetonuria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota y raquitismo.

Como un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de la invención para utilizar como un medicamento especialmente en el tratamiento o prevención de las afecciones y enfermedades antes mencionadas. También se proporciona en la presente el uso del compuesto en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las afecciones y enfermedades antes mencionadas.

Un régimen particular del presente método comprende la administración a un sujeto que sufre de una afección inflamatoria, de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención durante un período de tiempo suficiente para reducir el nivel de inflamación en el sujeto y preferentemente terminar, los procesos responsables de la inflamación. Una modalidad especial del método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que sufre de o es susceptible al desarrollo de una afección inflamatoria, durante un período de tiempo suficiente para reducir o prevenir, respectivamente, la inflamación del paciente y preferentemente terminar, los procesos responsables de la inflamación.

Los niveles de dosis para inyección oscilan entre aproximadamente 0.1 mg/kg/h y por lo menos 10 mg/kg/h, todo durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 120 h y especialmente 24 a 96 h. Un bolo de precarga de entre aproximadamente 0.1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o más también puede ser administrado para lograr niveles adecuados en estado estable. La dosis total máxima no se espera que exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Las dosis transdérmicas son generalmente seleccionadas para proporcionar niveles en sangre similares

o inferiores que son logrados utilizando dosis inyectables.

Cuando se utiliza para prevenir el comienzo de una afección, un compuesto de la invención será administrado a un paciente en riesgo de desarrollar la afección, típicamente aconsejado y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos con anterioridad. Los pacientes en riesgo de desarrollar una afección en particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la afección o aquellos quienes han sido identificados mediante ensayos genéticos o selección que son particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

Un compuesto de la invención puede ser administrado como el único agente activo o puede ser administrado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o similar y que se determina que son seguros y eficaces para la administración combinada. En una modalidad específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite la utilización de dosis significativamente inferiores de cada uno, reduciendo de ese modo los efectos colaterales observados.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria; los agentes en particular incluyen, aunque sin

limitarse a, agentes inmunoreguladores por ejemplo azatioprina, corticosteroides (por ejemplo prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, Micofenolato Mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo Orthocolone^{MR}), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de la artritis (por ejemplo artritis reumatoide); los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDS), esteroides, DMARDS sintéticos (por ejemplo aunque sin limitación metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofin, aurotiomalato sódico, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina y ciclosporina) y DMARDS biológicos (por ejemplo aunque sin limitación Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Golimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab, bloqueadores de Interleucina 1 y Abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunes; los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a: glucocorticoides, agentes citostáticos (por

ejemplo análogos de purina), agentes alquilantes, (por ejemplo iperitas nitrogenadas (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino y otros), antimetabolitos (por ejemplo metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo dactinomicina antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam^{MR} y Thymoglobuline^{MR}), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ejemplo IFN-β), proteínas de unión al TNF (por ejemplo infliximab (Remicade^{MR}), etanercept (Enbrel^{MR}) o adalimumab (Humira^{MR})), micofenolato, Fingolimod y Myriocin.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas; los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a antibióticos. En una modalidad en particular, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de infecciones de cualquier órgano del cuerpo humano; los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a: aminoglicósidos, ansamicinas, carbacefem, carbapenems, cefalosporinas, glicopéptidos, lincosamidas, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos,

quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, agentes antimicobacterianos, así como también cloranfenicol, fosfomicina, linezolid, metronidazol, mupirocina, rifamicina, tianfenicol y tinidazol.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de vasculitis, los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a esteroides (por ejemplo prednisona, prednisolona), ciclofosfamida y eventualmente antibióticos en caso de infecciones cutáneas (por ejemplo cefalexina)

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de IPF, los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a pirfenidona y bosentan.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de asma y/o rinitis y/o COPD; los agentes particulares incluyen aunque sin limitarse a: agonistas beta$_2$-adrenoceptores (por ejemplo salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalada o tabletas), anticolinérgicos (por ejemplo bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados) Los agonistas β_2 de

larga duración (por ejemplo salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de larga duración (por ejemplo fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrieno e inhibidores de síntesis (por ejemplo montelukast, zafirlukast y zileutón), inhibidores de la liberación del mediador (por ejemplo cromoglicato y ketotifeno), inhibidores de fosfodiesterasa-4 (por ejemplo Roflumilast), reguladores biológicos de la respuesta de IgE (por ejemplo omalizumab), antihistaminas (por ejemplo ceterizina, cinarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (por ejemplo oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

Adicionalmente, un compuesto de la invención puede ser administrado en combinación con terapias de emergencia para el asma y/o COPD, las terapias incluyen administración de oxígeno o heliox, salbutamol nebulizado o terbutalina (opcionalmente combinado con un anticolinérgico (por ejemplo ipratropio), esteroides sistémicos (orales o intravenosos, por ejemplo prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol),

anticolinérgicos (IV o nebulizados, por ejemplo glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos inhalables que tienen un efecto broncodilatador (por ejemplo isoflurano, halotano, enflurano), ketamina y sulfato de magnesio intravenoso.

En una modalidad, un compuesto de la invención es administrado en forma conjunta con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); los agentes en particular incluyen aunque sin limitarse a: glucocorticoides (por ejemplo prednisona, budesonida) agentes inmunomoduladores modificadores de enfermedad sintéticos (por ejemplo metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes inmunomoduladores, modificadores de enfermedad biológicos (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

Mediante la administración conjunta se incluye cualquier medio para administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, según será evidente para el experto en la técnica. Si bien se pueden administrar dos o más agentes en forma simultánea en una formulación única esto no es esencial. Los agentes pueden ser administrados en

formulaciones diferentes y en tiempos diferentes.

PROCEDIMIENTOS SINTETICOS GENERALES

General

Un compuesto de la invención puede ser preparado a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se brinden condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos en particular o solvente utilizado, pero las condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional en particular así como también condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y remoción, son descritos

en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4a edición revisada (2006) y las referencias citadas en el documento.

Los siguientes métodos son presentados con detalles en cuanto a la preparación de 6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona representativa que se ha enlistado anteriormente en la presente. Un compuesto de la invención puede ser preparado por un experto en la técnica de la síntesis orgánica a partir de materiales y reactivos de partida conocidos o comercialmente disponibles.

Todos los reactivos eran de grado comercial y se utilizaron según se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los solventes anhidros comercialmente disponibles fueron utilizados para reacciones conducidas bajo atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se utilizaron en todos los otros casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre sílice estándar (30-70 μm). La cromatografía de capa delgada se llevó a cabo utilizando placas de gel de sílice pre-recubiertas 60 F-254 (espesor 0.25 mm). Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Advance 400 (400 MHz) o un espectrómetro de RMN Bruker Advance 300 (300 MHz). Las desviaciones

químicas (δ) para los espectros de RMN ^{1}H son reportadas en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado como referencia interna. Las multiplicidades son brindadas como singulete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m) y amplio (br). Los espectros de MS por electropulverización se obtuvieron ya sea en espectrómetros de LC/MS de plataforma Waters o en un a LC/MSD Agilent Serie 1100. LCMS analítica: Columnas utilizadas, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 mm ID x 50 mm L o Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 mm ID x 30 mm L o Waters XBridge C18 3.5 μm, 2.1 mm ID x 50 mm L. Todos los métodos utilizan gradientes de MeCN/H_2O. MeCN y H_2O contienen ya sea Acido Fórmico al 0.1% o NH_3 (10 mM). LCMS preparativa: Columna utilizada, Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 30 mm ID x 100 mm L. Todos los métodos utilizan ya sea gradientes de MeOH/H_2O o MeCN/H_2O. MeOH, MeCN y H_2O contienen ya sea Acido Fórmico al 0.1% o Dietilamina al 0.1%. LC quiral analítica: Columna utilizada, Chiralpak IA 5 μm 250 x 4.6 mm. El calentamiento por microondas se llevó a cabo con un Iniciador Biotage.

Tabla I: Lista de abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

μL	microlitro
AcOH	Acido acético
Ac.	acuoso
ATP	Adenosina 5´-Trifosfato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo
Boc	terc-Butiloxi-carbonilo
Boc_2O	Dicarbonato de Di-*terc*-butilo
br s	singulete amplio
Calc	calculado
Cat.	Cantidad catalítica
D	doblete
Dd	Doblete de doblete
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DPBS	Solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco
DPPF	1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno

EtOAc	Acetato de etilo
Et_2O	Eter dietílico
eq.	equivalente
g	gramo
GTP□S	5'-O-[gamma-tio]trifosfato de guanosina
h	hora
H	Heptano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
*i*PrOH	isopropanol
iPr_2O	Eter diisopropílico
KHMDS	Hexametildisilazano de potasio
LCMS	Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas
L	Litro
M	multiplete
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Yoduro de metilo
MEK	Metil etil cetona
Mg	miligramo
Min	minuto
mL	mililitro
Mmol	milimol

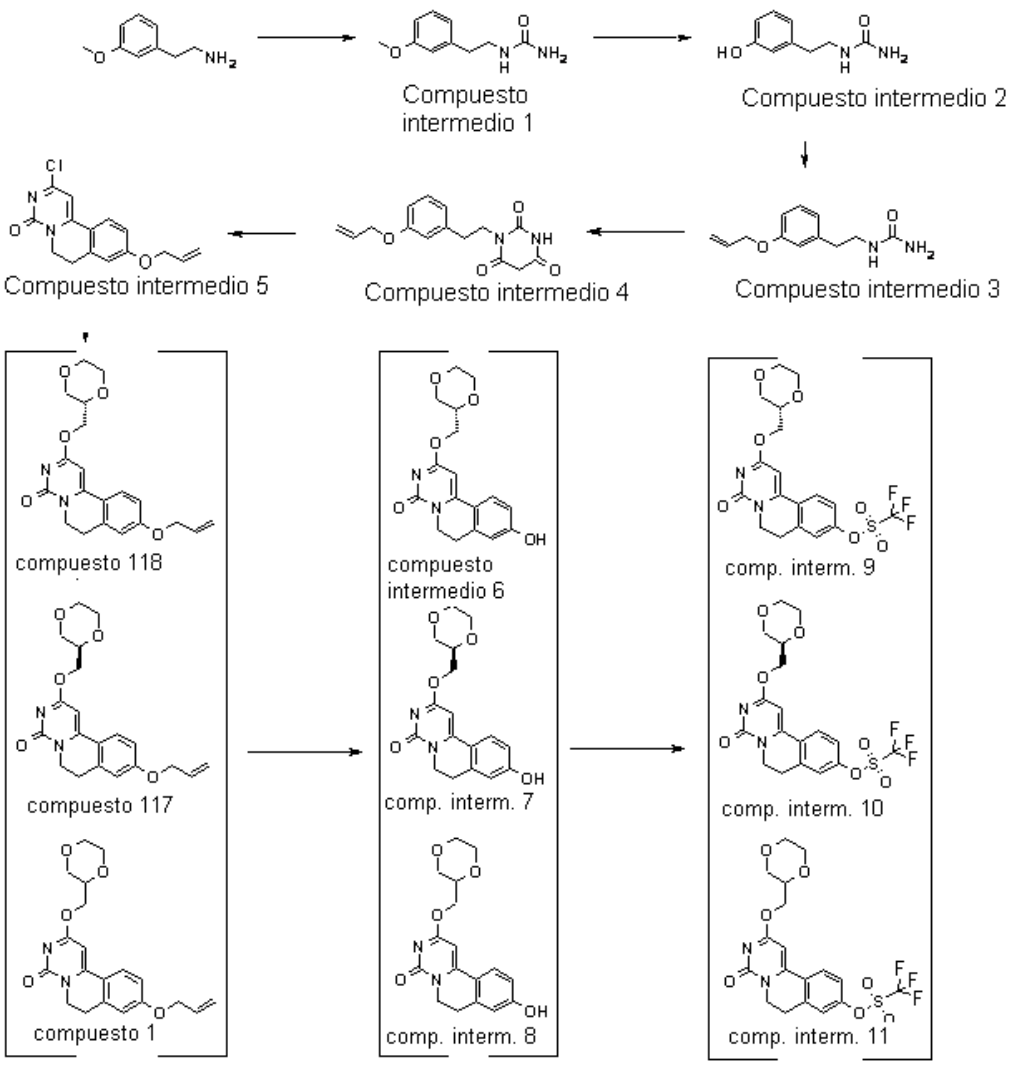
MS	espectrometría de masas
MW	Peso molecular
MW (calc)	Peso molecular calculado
MW (obsd)	Peso molecular observado
NADP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NEAA	Aminoácido No Esencial
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
obsd	observado
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio (II)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetracis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	Paladio sobre Carbón 10%
ppm	parte-por-millón
q	cuadruplete
rpm	revoluciones por minuto

RT	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo
s	singulete
SM	Material de Partida
spA	Ensayo de proximidad por centelleo
SPE	Extracción en fase sólida
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
t	triplete
TBAF	Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

Método Sintético General

Compuestos Intermedios

Los compuestos intermedios para preparar los compuestos según la invención pueden ser producidos de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.



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

Una solución de 3-metoxifenetilamina (100 g, 661.3 mmol, 1 eq.), urea (157.3 g, 2619.0 mmol, 4 eq.), AcOH (36 mL) y HCl ac. (12 mL) en H_2O (800 mL) se calentó bajo reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto intermedio **1**.

(^1H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.24 (1H, t), 6.82-6.77 (3H, m), 5.10

(1H, br s), 4.52 (2H, br), 3.81 (1H, s), 3.42 (2H, br t), 2.80 (2H, t)

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

Una solución del compuesto intermedio **1** (72 g, 370.7 mmol) en HBr concentrado (500 mL) se calentó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se llevó a pH básico mediante la adición de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto intermedio **2**.

(^{1}H, MeOD-*d4*) δ (ppm): 7.15 (1H, t), 6.76-6.68 (3H, m), 3.40-3.36 (2H, t), 2.77-2.74 (2H, t)

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

A una solución del compuesto intermedio **2** (45 g, 249.7 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (103.5 g, 749.1 mmol, 3 eq.) en DMF anhidro (300 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó bromuro de alilo (50.5 mL, 499.4 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 días, luego la DMF se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto intermedio **3**.

(^{1}H, MeOD-*d4*) δ (ppm): 7.24 (1H, t), 6.87-6.81 (3H, m), 6.16-6.06 (1H, m), 5.45 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 4.59-4.57 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.80 (2H, t)

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

Se disolvió sodio (20.06 g, 872 mmol, 1 eq.) en EtOH (1.4 L). Se agregó malonato de dietilo (132.4 mL, 872 mmol, 1 eq.) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1h. Se agregó el compuesto intermedio **3** (96 g, 436 mmol, 0.5 eq.) en EtOH (300 mL) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió hasta RT, se agregó HCl ac. 1N y el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto intermedio **4**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40 (1H, br s), 7.25 (1H, t), 6.88-6.82 (3H, m), 6.14-6.04 (1H, m), 5.45 (1H, dd), 5.32 (1H, dd), 4.58-4.56 (2H, m), 4.13 (2H, t), 3.64 (2H, s), 2.92 (2H, t)

MW (calc): 288.3; MW (obsd): 289.3 (M + 1)

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

Una solución del compuesto intermedio **4** (20 g, 69.4 mmol, 1 eq.) en $POCl_3$ (150 mL) se agitó a 50°C durante 3 días. El $POCl_3$ se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en DCM y se enfrió rápidamente con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio **5**.

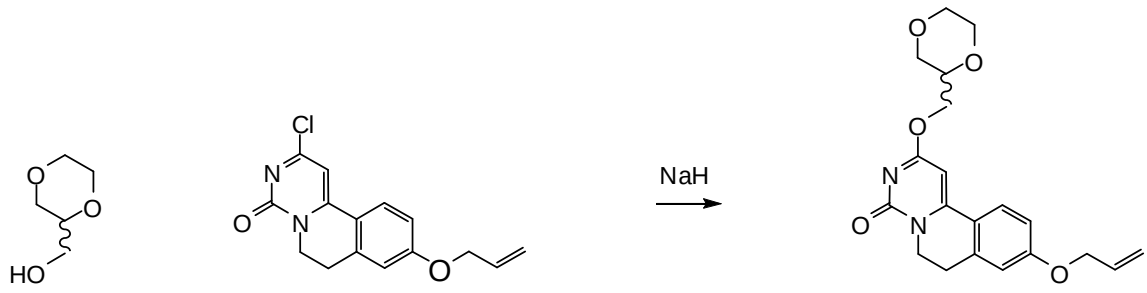
(^{1}H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.71 (1H, s), 6.13-6.04 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.36 (1H,

dd), 4.67-4.65 (2H, m), 4.27 (2H, t), 3.05 (2H, t)

MW (calc): 288.7; MW (obsd): 289.3 (M+1)

Métodos generales

Método general A:



A una solución de NaH (2 eq., 60% en aceite mineral) en DCM anhidro a 0°C, se agrega 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (2 eq.) con la quiralidad apropiada, después de 15 min, el compuesto intermedio **5** (1 eq.) se agrega a 0°C y la reacción se agita a RT hasta la terminación. Se agrega NH_4Cl saturado a la mezcla de reacción, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El producto deseado es purificado mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice.

2-hidroximetil-[1,4]dioxano, (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano y (S) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente [Young Kim *y colaboradores*; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667-2679].

Síntesis ilustrativa del método general A:

Compuesto 118: 9-aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-

6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

Una solución de (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (56.6 g, 479 mmol, 2 eq.) y NaH (19.9 g, 479 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral) en DCM anhidro (300 mL) se agitó durante 30 min a 0°C. El compuesto intermedio **5** (69.2 g, 240 mmol, 1 eq.) en solución en DCM anhidro (700 mL) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se agregó NH_4Cl saturado, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto **118**.

(^1H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.15-6.03 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.37 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.51-4.39 (2H, m), 4.23 (2H,t), 4.06-3.98 (1H, m), 3.92-3.47 (6H, m), 3.01 (2H, t)

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

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

(^1H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.11-6.04 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.35 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.491-4.40 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.02-3.99 (1H, m), 3.90-3.46 (6H, m), 3.00 (2H, t)

MW (calc): 370.4; MW (obsd): 371.4 (M+1)

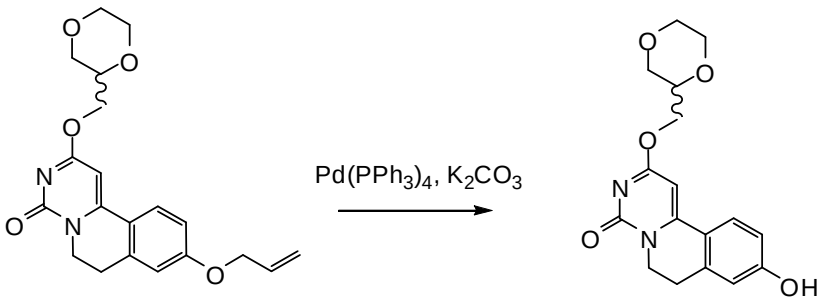
Compuesto 117: 9-aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

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

(^{1}H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.12-6.04 (1H, m), 5.49 (1H, dd), 5.36 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.50-4.42 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.04-4.00 (1H, m), 3.91-3.50 (6H, m), 3.01 (2H, t)

MW (calc): 370.4; MW (obsd): 371.2 (M+1)

Método general B:



A una suspensión de compuesto **1**, **117** o **118** (1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH (1/1) se le agrega K_2CO_3 (2 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 eq.). La mezcla de reacción es desgasificada antes de la agitación a RT. Después de la terminación, se agrega agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se separa. El pH de la solución acuosa se ajusta hasta pH 1 con HCl ac. 2 M. El producto precipitado se filtra, se lava con agua y se seca para proporcionar el compuesto intermedio **6**, **7** u **8**.

Síntesis ilustrativa del método general B:

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

A una suspensión de compuesto **118** (31.15 g, 84.2 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH (1/1, 800 mL) se le agregó K_2CO_3 (23.2 g, 138.2 mmol, 2 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (4.86 g, 4.21 mmol, 0.05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. Se agregó agua (800 mL) y se separó la capa acuosa. El pH de la solución acuosa se ajusta hasta pH 1 con HCl ac. 2 M. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto intermedio **6**.

(^{1}H, DMSO-*d6*) δ (ppm): 7.84 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.45 (1H, s), 4.25-4.23 (2H, m), 3.99 (2H, t), 3.87-3.75 (3H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.30 (1H, m), 2.91 (2H, t)

MW (calc): 330.4; MW (obsd): 331.3 (M+1)

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

El compuesto intermedio **7** se preparó utilizando el método general **B** comenzando a partir del compuesto **117**.

(^{1}H, DMSO-*d6*) δ (ppm): 7.83 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.44 (1H, s), 4.27-4.20 (2H, m), 3.98 (2H, t), 3.87-3.74 (3H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.91 (2H, t)

Compuesto intermedio 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hidroxi-

6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

El compuesto intermedio **8** se preparó utilizando el método general **B** comenzando a partir del compuesto **1**.

(^{1}H, DMSO-*d6*) δ (ppm): 7.84 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.45 (1H, s), 4.27-4.20 (2H, m); 3.99 (2H, t), 3.88-3.73 (3H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.91 (2H, t)

MW (calc): 330.4; MW (obsd): 331.0 (M+1)

Método general C:

Una solución del compuesto intermedio **6**, **7** u **8** (1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1.2 eq.) y Et_3N (1.3 eq.) en DCM bajo nitrógeno se agita a RT hasta la terminación. La mezcla de reacción se concentra y el producto en bruto se purifica por cristalización a partir de *i*PrOH para proporcionar el compuesto intermedio **9**, **10** u **11**.

Síntesis ilustrativa del método general C:

Compuesto intermedio 9: éster 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico

Una solución del compuesto intermedio **6**, (24 g, 72.7 mmol, 1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (31.15 g, 87.2 mmol, 1.2 eq.) y Et_3N (13.2 mL, 94.4 mmol, 1.3 eq.) en DCM (700 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agita a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentra. El producto en bruto es absorbido en *i*PrOH (75 mL)

calentado bajo reflujo y se enfría hasta RT. Después de dos días a RT, el sólido se filtra y se seca para proporcionar el compuesto intermedio **9**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.83 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.41 (1H, s), 4.51-4.42 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.06-4.01 (1H, m), 3.89-3.69 (5H, m), 3.52 (1H, m), 3.11 (2H, t)

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

El compuesto intermedio **10** se preparó utilizando el método general **C** comenzando a partir del compuesto intermedio **7**.

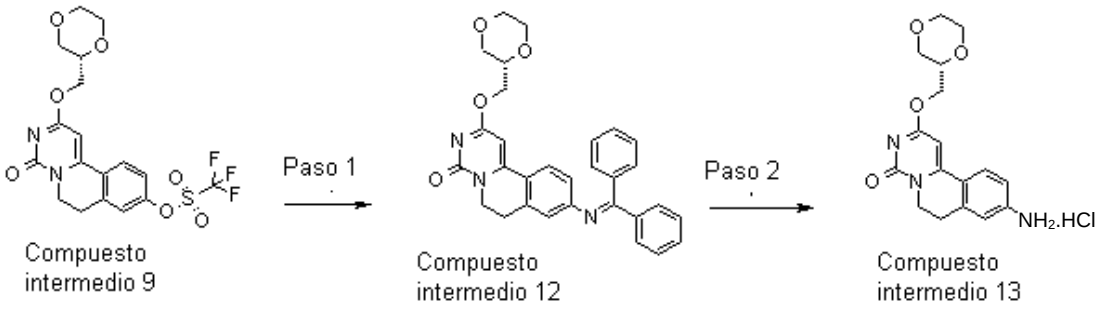
(^{1}H, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.41 (1H, s), 4.51-4.41 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.05-4.00 (1H, m), 3.91-3.66 (5H, m), 3.52 (1H, t), 3.11 (2H, t)

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

El compuesto intermedio **11** se preparó utilizando el método general **C** comenzando a partir del compuesto intermedio **8**.

(^{1}H, DMSO-*d6*) δ (ppm): 8.21 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.75 (1H, s), 4.28-4.26 (2H, m), 4.04 (2H, t), 3.90-3.84 (1H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.41-3.36 (1H, m), 3.10 (t, 2H)

MW (calc): 462.4; MW (obsd): 463.3 (M+1)



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

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

Una solución del compuesto intermedio **9** (1 g, 2.16 mmol, 1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.11 mmol 0.05 eq.), Cs_2CO_3 (2.11 g, 6.48 mmol, 3 eq.) BINAP (134 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq.) y benzofenonimina (587 mg, 3.24 mmol, 1.5 eq.) en tolueno (20 mL) se calentó a 150°C en un horno de microondas durante 45 min. El solvente se evaporó hasta sequedad y la mezcla en bruto se absorbió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. Se obtuvo la 9-(Benzhidriliden-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona compuesto intermedio **12** luego de la purificación por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice

y se utilizó inmediatamente en el siguiente paso.

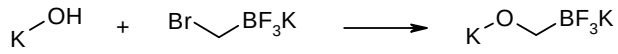
Paso 2: Clorhidrato de 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio 13)

A una solución del compuesto intermedio **12** en un mínimo de DCM/Et_2O se le agregó HCl 2N en Et_2O (4 mL). El producto precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto intermedio **13**.

(^{1}H, DMSO-*d6*) δ (ppm): 7.82 (1H, d), 7.45 (3H, br), 6.68 (1H, d), 6.67 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.32 (2H, d), 3.99 (2H, t), 3.90-3.84 (1H, m), 3.82-3.35 (6H, m), 2.88 (2H, t)

MW (calc): 329.4; MW (obsd): 330.2 (M+1)

Método general D:

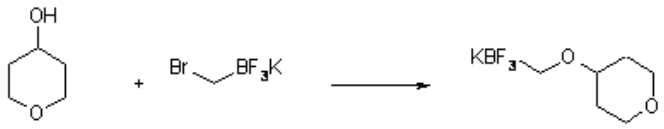


Se agrega el alcohol correspondiente (2 eq.) a una solución de NaH (2 eq., 60% en aceite mineral) en THF a 0°C. La reacción se calienta hasta RT durante 30 min y luego se enfría nuevamente a 0°C. Se agrega el metiltrifluoroborato de bromo (1 eq.) a la reacción en una porción y la mezcla se agita a RT desde unas pocas horas hasta 3 días (monitoreando por ^{19}F-NMR). La reacción se enfría rápidamente con una solución de KHF_2 (1.5 M, 3 eq.) y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se suspende en acetona, los materiales

inorgánicos se filtran y el producto filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se suspende en una cantidad mínima de acetona, Et_2O se agrega y el producto se obtiene por filtración.

Síntesis ilustrativa del método general D:

Compuesto intermedio 14: trifluoroborato de tetrahidro-2H-piran-4-ol-metil

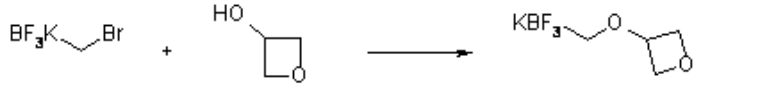


Compuesto intermedio 14

Se agregó tetrahidro-piran-4-ol (152 mg, 1.49 mmol, 2 eq.) a una solución de NaH (60 mg, 1.49 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral) en THF (4 mL) a 0°C. La reacción se calentó hasta RT durante 30 min y luego se enfrió nuevamente a 0°C. Se agregó metiltrifluoroborato de bromo (150 mg, 0.75 mmol, 1 eq.) a la reacción en una porción y la mezcla se agitó a RT durante 1 día (monitoreando por ^{19}F-NMR). La reacción se enfrió rápidamente con una solución de KHF_2 (1.5 mL, 1.5 M, 3 eq.) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetona, los materiales inorgánicos se filtraron y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en una cantidad mínima de acetona (1.5 mL) y se agregó Et_2O (6 mL). Se obtuvo el compuesto intermedio **14** por filtración.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 3.78 (2 H, d), 3.31 - 3.21 (2 H, m), 3.18 - 3.08 (1 H, m), 2.50 - 2.45 (2 H, m), 1.86 - 1.74 (2 H, m), 1.34 - 1.19 (2 H, m)

Compuesto intermedio 15: 3-oxi-oxetanmetiltrifluoroborato de potasio

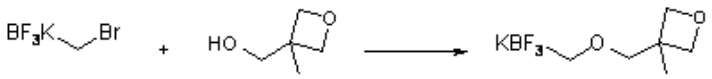


compuesto intermedio 15

Se preparó el compuesto intermedio **15** por medio del método general **D** con oxetan-3-ol (se recuperó el reactivo de trifluoroborato con los materiales inorgánicos más que el producto filtrado).

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 4.56 (2 H, s), 4.32 (3 H, d), 2.40 (2 H, d)

Compuesto intermedio 16: (3-metil-3-metiloxi-oxetan-metiltrifluoroborato de potasio



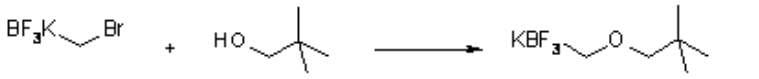
Compuesto intermedio 16

Se preparó el compuesto intermedio **16** por medio del método general **D** con (3-metiloxetan-3-il) metanol (el reactivo de trifluoroborato se recuperó con los materiales inorgánicos más que con el producto filtrado).

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 4.34 (2 H, d), 4.14 (2 H, d), 3.26 (2 H, s), 2.59 - 2.52 (2 H, m), 1.19 (3 H, s)

Compuesto intermedio 17: 2,2-dimetil-propiloxi-

metiltrifluoroborato de potasio

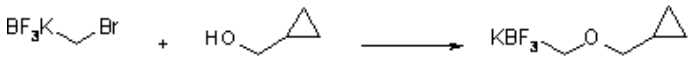


Compuesto intermedio 17

Se preparó el compuesto intermedio **17** por medio del método general **D** con 2,2-dimetil-propan-1-ol.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 2.88 (2 H, s), 2.51 - 2.45 (2 H, m), 0.83 (9 H, s)

Compuesto intermedio 18: ciclopropilmetoxi-metiltrifluoroborato de potasio

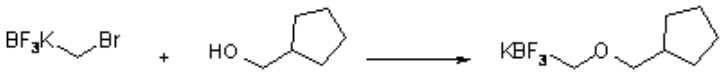


Compuesto intermedio 18

Se preparó el compuesto intermedio **18** por medio del método general **D** con ciclopropil-metanol.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 3.00 (2 H, d), 2.46 (2 H, d), 1.00 - 0.82 (1 H, m), 0.46 - 0.31 (2 H, m), 0.13 - 0.00 (2 H, m)

Compuesto intermedio 19: ciclopentilmetoxi-metiltrifluoroborato

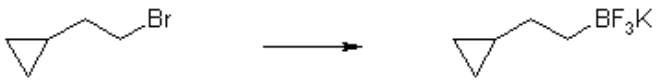


Compuesto intermedio 19

Se preparó el compuesto intermedio **19** por medio del método general **D** con ciclopentil-metanol.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 3.04 (2 H, d), 2.46 (2 H, d), 2.08 - 1.94 (1 H, m), 1.47 (6 H, br. s), 1.07 - 1.22 (2 H, m)

Compuesto intermedio 20: 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potasio



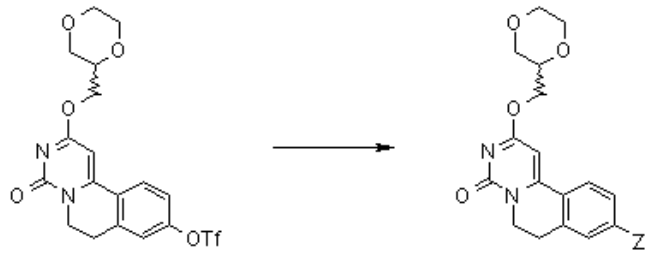
Compuesto intermedio 20

En un matraz con fondo redondo de 2 cuellos equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición se cargó Mg (193 mg, 8.05 mmol, 3 eq.) y Et_2O (1 mL) bajo N_2. Se agregó una gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro seguido por dos gotas de dibromoetano. Una vez que aparecieron las primeras burbujas, se agregó por goteo (2-bromo-etil)-ciclopropano (400 mg, 2.68 mmol, 1 eq.) en Et_2O (5 mL). Al completarse la adición, la suspensión resultante se agitó a RT durante 1 h. En un matraz separado, purgado con N_2, una solución hecha de $B(OMe)_3$ (0.45 mL, 4.02 mmol, 1.5 eq.) en THF (6 mL) se enfrió hasta -78°C. A esta solución, se agregó por goteo la suspensión de bromuro de 2-ciclopropil-etil magnesio por medio de una aguja de doble extremo. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a -78°C y luego se calentó hasta RT durante 1 h. Después del enfriamiento de la mezcla hasta 0°C, se agregó por goteo una solución acuosa saturada de KHF_2 (2.5 mL, 4.5 M, 4.1 eq.) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Luego de 30 min, la solución se concentró al vacío. Los sólidos secos se trituraron con acetona caliente y se filtraron para eliminar las sales

inorgánicas. El producto filtrado resultante se concentró y el residuo sólido se trituró con Et_2O. Se filtró y secó al vacío el 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potasio.

(^1H, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 0.92 (2 H, m), 0.66 - 0.53 (1 H, m), 0.27 - 0.21 (2 H, m), 0.067 - -0.07 (2 H, m), -0.117 - -0.17 (2 H, m)

Método general E:

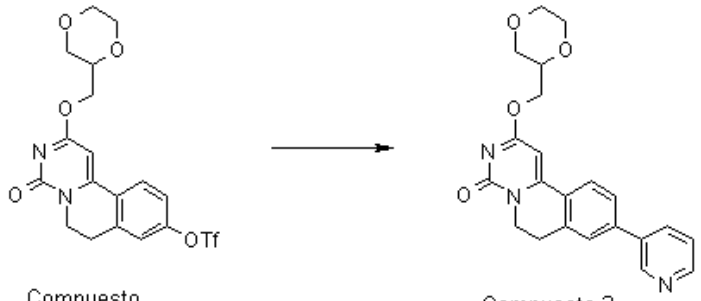


Compuesto intermedio 9, 10, 11

Se carga un vial con el compuesto intermedio **9**, **10** u **11** (1 eq.), el ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (4.4 eq.) apropiado, Cs_2CO_3 (2.6 eq.), (DPPF)$PdCl_2$.DCM (0.05 eq.), en 1,4-dioxano/H_2O (10/1, v/v) y la mezcla se desgasifica con N_2. El vial se sella y se calienta a 80°C. Cuando la reacción se completa, el vial se enfría hasta RT y ya sea se hizo el tratamiento final de la reacción se o los materiales volátiles son evaporados bajo vacío. Luego, el producto es obtenido después de la purificación por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general E:

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

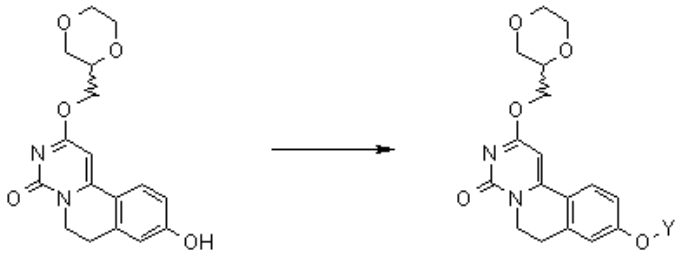


Compuesto intermedio 11 — Compuesto 2

Se cargó un vial con compuesto intermedio **11** (84 mg, 0.074 mmol, 1 eq.), ácido piridin-3-borónico (40 mg, 0.327 mmol, 4.4 eq.), Cs_2CO_3 (62 mg, 0.190 mmol, 2.6 eq.), (DPPF)$PdCl_2$.DCM (3.3 mg, 0.004 mmol, 0.05 eq.), en 1,4-dioxano (1 mL) y H_2O (0.1 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. El vial se selló y se calentó a 80°C. Luego de 1h, el vial se enfrió hasta RT y los materiales volátiles se evaporaron bajo vacío. Luego, el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 7.5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **2**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.67 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd), 6.43 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.49 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)

Método general F:

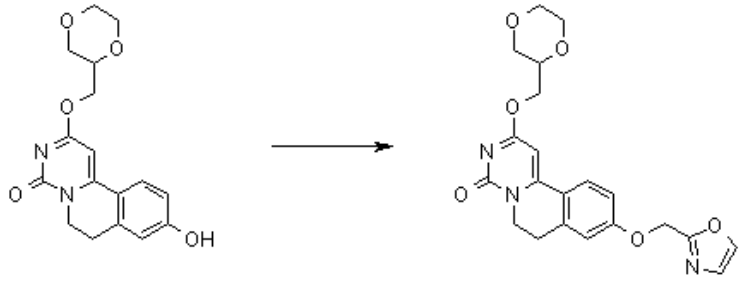


Compuesto intermedio 6, 7, 8

Una solución del compuesto intermedio **6**, **7** u **8** (1 eq.), el agente alquilante apropiado (1.5 eq.), K_2CO_3 (2 eq.), KI (1 eq.) en MEK se calienta a 80°C. Cuando se completa la reacción, los materiales volátiles se evaporan hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Síntesis ilustrativa del método general F:

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



Compuesto intermedio 8 Compuesto 8

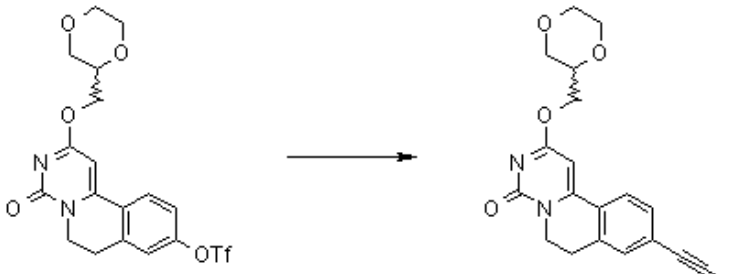
Una solución del compuesto intermedio **8** (40 mg, 0.12 mmol, 1 eq.), 2-clorometiloxazol (21 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq.), K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol, 2 eq.), KI (20 mg, 0.12 mmol,

1 eq.) en MEK (2 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 4% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **8**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (1 H, d), 7.68 - 7.60 (1 H, m), 7.18 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.23 (2 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)

MW (calc): 411.4; MW (obsd): 412.4 (M+1)

Método general G:



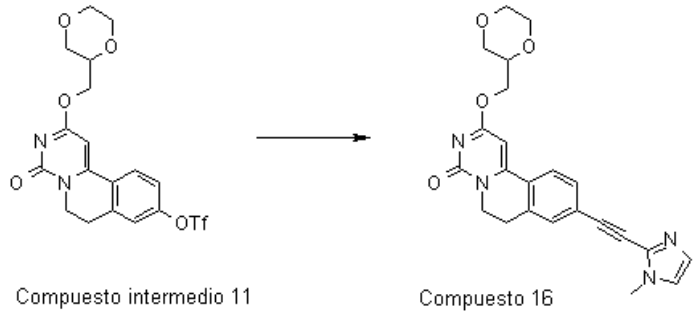
Compuesto intermedio 9, 10, 11

El compuesto intermedio **9**, **10**, **11** (1 eq.) se disuelve en DMF, se agrega el alquino apropiado (3 eq.) seguido por TEA (3.5 eq.) y la mezcla se desgasifica. Se agrega $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (0.05 eq.) con CuI (0.2 eq.) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C. Cuando se completa la reacción, la misma se enfría hasta RT y se realiza el tratamiento final o los materiales volátiles se evaporan hasta sequedad. Luego, el producto es obtenido luego de la

purificación por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general G:

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



Compuesto intermedio 11 Compuesto 16

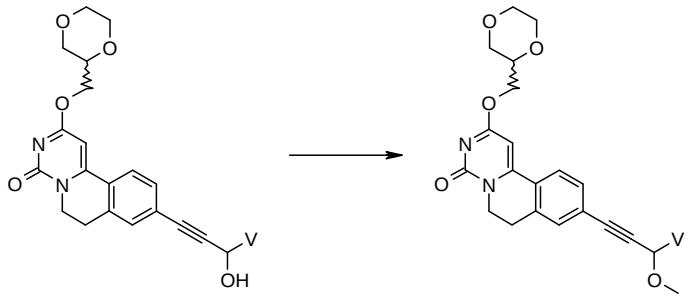
El compuesto intermedio **11** (1.4 g, 3.03 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (20 mL), se agregó 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (0.92 mL, 9.09 mmol, 3 eq.) seguido por TEA (1.48 mL, 10.61 mmol, 3.5 eq.). La mezcla se desgasificó y se agregó $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (106 mg, 0.15 mmol, 0.05 eq.) con CuI (115 mg, 0.61 mmol, 0.2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta RT y se enfrió rápidamente con salmuera, luego la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó bajo vacío. Luego, el producto en bruto se purificó por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **16**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (1 H, d), 7.57 - 7.50 (2 H, m), 7.48 -

7.45 (1 H, m), 7.42 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.28 - 4.23 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.06 (2 H, t)

MW (calc): 418.4; MW (obsd): 419.4 (M+1)

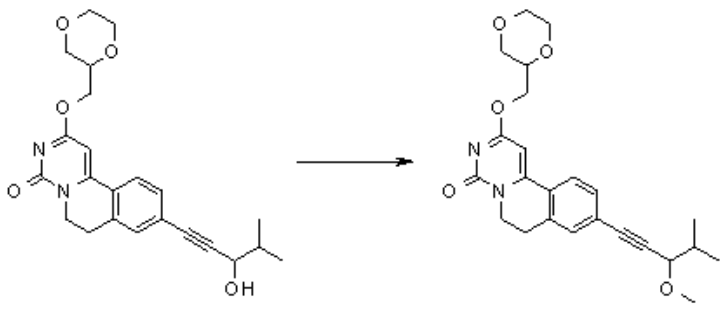
Método general H:



Se agrega tBuOK (3 eq.) a una solución del alcohol acetilénico correspondiente (1 eq.) en THF, luego se agrega MeI (10 eq.) y la reacción se agita a RT. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el producto filtrado se evapora hasta sequedad. Se obtiene el producto luego de la purificación por TLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general H:

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



Compuesto 91 Compuesto 110

Se agregó tBuOK (5.19 mg, 0.046 mmol, 0.95 eq.) a una solución del compuesto **90** (20 mg, 0.049 mmol, 1 eq.) en THF (2 mL), luego se agregó MeI (0.030 mL, 0.487 mmol, 10 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 16 h. Se agregó algo más de tBuOK (11 mg, 0.097 mmol, 2 eq.) y la reacción se agitó durante un día más. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 2% de MeOH/DCM para producir el compuesto **110**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.60 (1 H, d), 7.50 - 7.42 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (2 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.56 - 3.45 (4 H, m), 3.05 - 3.95 (2 H, m), 2.15 - 1.95 (1 H, m), 1.15 - 1 (6 H, t)

MW (calc): 424.5; MW (obsd): 425.2 (M+1)

Método general I:

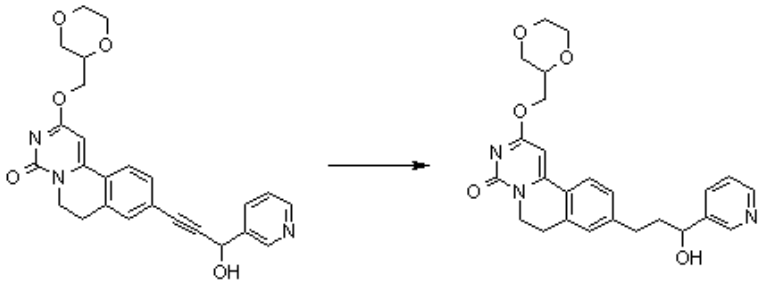


Se carga un vial con Pd/C (10% en p/p) y se agrega una solución del alquino apropiado (1 eq.) en MeOH. El sistema se purga con N_2 antes de cargarse con H_2 luego la reacción se agita a RT hasta la terminación. La reacción se

filtra a través de Celite y el producto filtrado se evapora hasta sequedad. El producto limpio es obtenido después de la purificación ya sea mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, TLC preparativa o HPLC-MS preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general I:

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



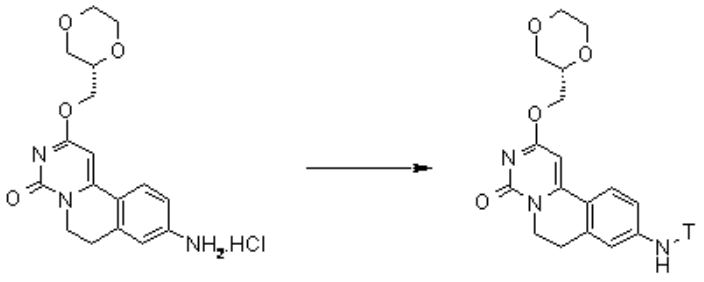
Se cargó un vial con Pd/C (9 mg, 10% en p/p) y se agregó una solución del compuesto **108** (87 mg 0.20 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL). El sistema se purgó con N_2 antes de cargarse con H_2 luego la reacción se agitó durante 16 h a RT. La reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **116**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.60 - 8.48 (2 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35

(1 H, s), 4.77 (1 H, dd), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 3.97 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 2.90 - 2.70 (2 H, m), 2.15 (1 H, m), 2.10 - 1.98 (1 H, m), 1.38 (1 H, t)

MW (calc): 449.5; MW (obsd): 450.1 (M+1)

Método general J:



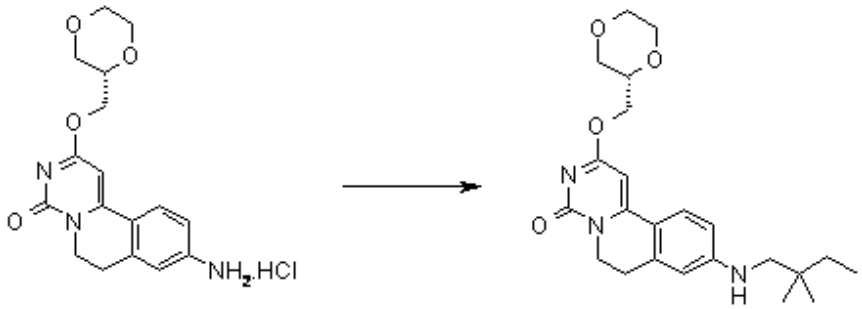
Compuesto intermedio 13

Se disuelve el compuesto intermedio **13** (1 eq.) en DMF, se agrega el aldehído apropiado (4 eq.) seguido por KOH (1 eq.). La reacción se agita durante 15 min a RT antes de agregarse STAB (10 eq.), a continuación la mezcla se agita a RT hasta completarse la reacción. Luego, la mezcla se enfría rápidamente con salmuera, se extrae con EtOAc, la capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y evapora hasta sequedad. La purificación mediante HPLC-MS preparativa proporciona el producto correspondiente.

Síntesis ilustrativa del método general J:

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

a]isoquinolin-4-ona



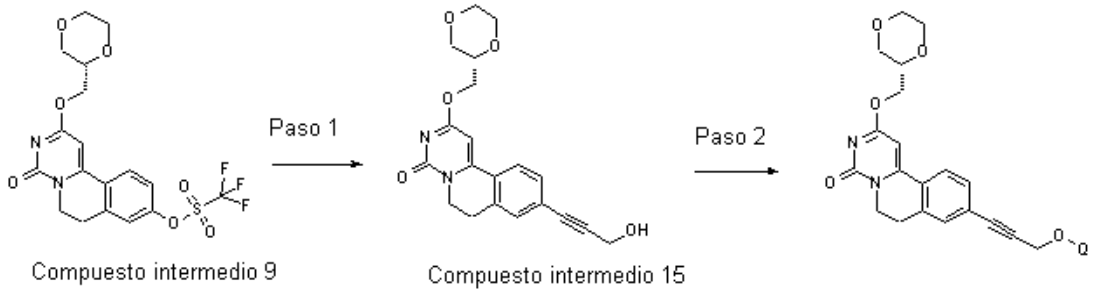
Compuesto intermedio 13 Compuesto 126

El compuesto intermedio **13** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (2 mL), se agregó 2,2-dimetilbutanal (56 mg, 0.56 mmol, 4 eq.) seguido por KOH (8 mg, 0.14 mmol, 1 eq.). La reacción se agitó durante 15 min a RT antes de agregarse STAB (297 mg, 1.40 mmol, 10 eq.), luego la mezcla se agitó durante 2 días a RT. La reacción se enfrió rápidamente con salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **126**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.50 (1 H, d), 6.63 (1 H, dd), 6.48 (1 H, s), 6.21 (1 H, s), 4.47 - 4.34 (2 H, m), 4.21 - 4.14 (2 H, m), 4.01 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, s), 2.90 (2 H, t), 1.36 (2 H, dd), 0.96 (6 H, s), 0.87 (3 H, t)

MW (calc): 413.5; MW (obsd): 414.4 (M+1)

Método general K:



Compuesto intermedio 9 Compuesto intermedio 15

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

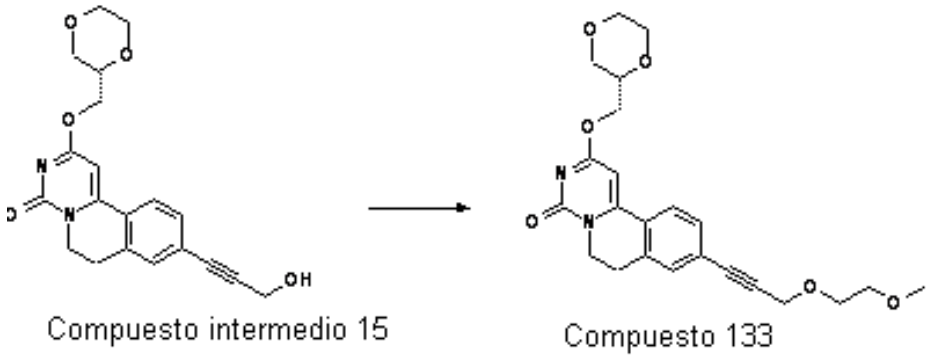
El compuesto intermedio **15** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona fue sintetizado por medio del método general **E** con el compuesto intermedio **9** y prop-2-in-1-ol.

Paso 2:

El compuesto intermedio **15** (1 eq.) se disuelve en una mezcla de THF/DMF (1/1), se agrega NaH (1.1 eq., 60% en aceite mineral) seguido por el agente alquilante apropiado (1 eq.) y la reacción se agita a 70°C. Al completarse la reacción, se realiza el tratamiento final de la mezcla con salmuera y EtOAc, la capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora hasta sequedad. La purificación mediante HPLC-MS preparativa proporciona el producto correspondiente.

Síntesis ilustrativa del método general K:

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



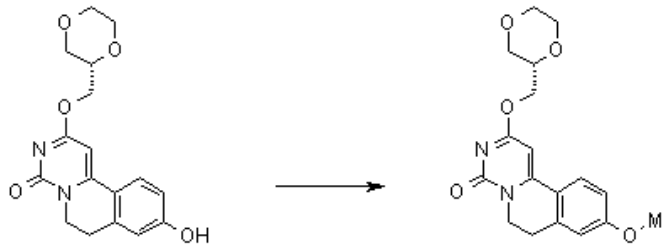
Compuesto intermedio 15 Compuesto 133

El compuesto intermedio **15** (92 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de THF/DMF (6 mL, 1/1), se agregó NaH (11 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq., 60% en aceite mineral) seguido por 1-bromo-2-metoxi-etano (35 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 16 h, luego a 70°C durante 1 día. Se realiza el tratamiento final de la mezcla con salmuera y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **133**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, s), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.40 - 7.35 (1 H, m), 6.40 - 6.34 (1 H, m), 4.47 (4 H, s), 4.28 - 4.15 (1 H, m), 3.93 - 3.56 (10 H, m), 3.43 (5 H, s), 3.06 - 2.95 (2 H, m)

MW (calc): 426.5; MW (obsd): 427.4 (M+1)

Método general L:

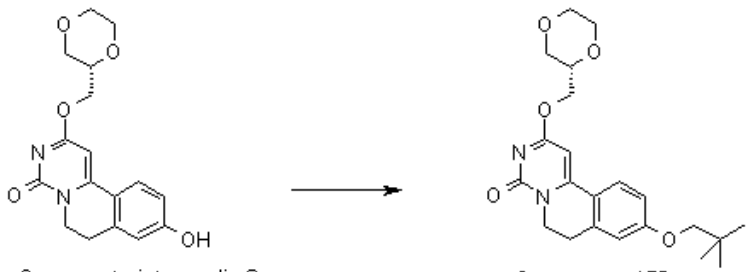


Compuesto intermedio 6

A una solución de tBuOK (2.2 eq.) en DMF se le agrega por goteo una solución del compuesto intermedio **6** (1 eq.) en DMF a 0°C y la mezcla se agita durante 1 h. Se agrega por goteo una solución del agente alquilante apropiado (10 eq.) en DMF a la solución previa a 0°C, luego la reacción se agita a 80°C. Al completarse la reacción, la mezcla se enfría hasta RT, se enfría rápidamente con agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan hasta sequedad. El producto es aislado mediante purificación mediante TLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del método general L:

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



Compuesto intermedio 6 Compuesto 158

A una solución de tBuOK (19 mg, 0.166 mmol, 1.1

eq.) en DMF (2 mL) se le agregó por goteo una solución del compuesto intermedio **6** (50 mg, 0.151 mmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se agregó por goteo una solución de 1-yodo-2,2-dimetil-propano (0.021 mL, 0.159 mmol, 1.05 eq.) en DMF (2 mL) a la solución previa a 0°C, luego la reacción se agitó a 80°C durante 1 día. Se agregaron reactivos adicionales, 1-yodo-2,2-dimetil-propano (0.4 mL, 10 eq.) y tBuOK (19 mg, 0.166 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se agitó a 80°C durante un día más. La mezcla se enfrió hasta RT, se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron hasta sequedad. El compuesto **158** fue obtenido mediante purificación mediante TLC preparativa [DCM/MeOH, 98/2].

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.56 (1 H, d), 6.95 - 6.85 (1 H, d), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.10 - 3.57 (8 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 1.05 (9H, s).

MW (calc): 400.5; MW (obsd): 401.2 (M+1)

Compuestos de la invención

Los compuestos según la invención pueden ser producidos según lo descrito a continuación.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido piridin-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-cianofenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-cianofenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 4-cianofenilborónico.

Compuesto 7: [2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-

4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo.

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y bromo-acetonitrilo, KI no se utilizó en el experimento.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y clorhidrato de piridin-2-il-metanol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3,5-diclorofenilborónico.

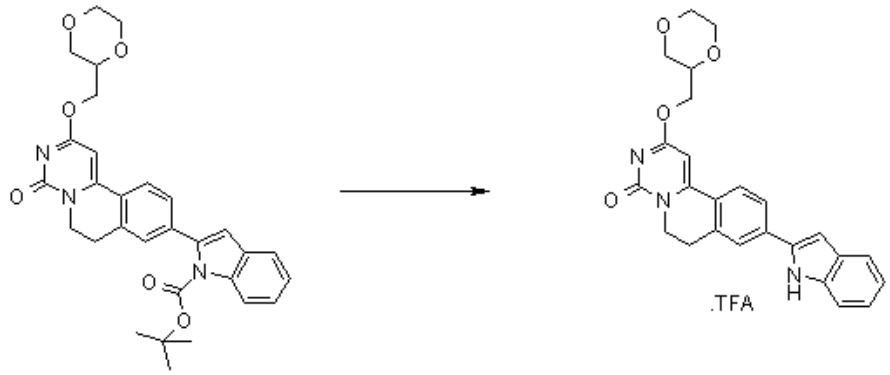
Compuesto 11: 9-benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 1-benzofuran-2-ilborónico.

Compuesto 12: éster terc-butílico del ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborónico.

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



Compuesto 12 Compuesto 13

Compuesto **12** (57 mg, 0.11 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM/TFA (1/1, 2 mL) y la reacción se agitó a RT durante 6 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para recuperar el compuesto **13** como una sal de TFA.

(^{1}H DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (1 H, d), 7.95 - 7.86 (2 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.43 (1 H, d), 7.15 (1 H, t), 7.10 (1 H, d), 6.71 (1 H, s), 4.31 - 4.25 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.92 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.71 - 3.57 (2 H, m), 3.55 - 3.46 (1 H, m), 3.40 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)

MW (calc): 429.5 MW (obsd): 430.5 (M+1)

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 5-(terc-butil)-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

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

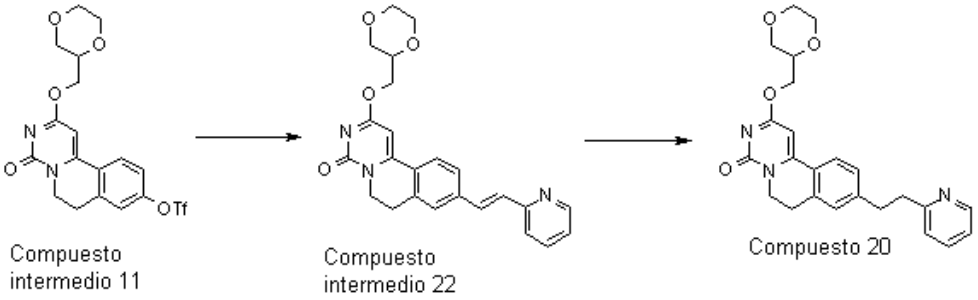
Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 2-(N-metilaminocarbonil)piridin-5-borónico.

Compuesto 19: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y pent-1-ino.

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



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

Se cargó un matraz de fondo redondo con el compuesto intermedio **11** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0.014 mL, 0.13 mmol, 1.2 eq.), (DPPF)$PdCl_2$.DCM (4.4 mg, 0.0054 mmol, 0.05 eq.) y TEA (0.03 mL, 0.22 mmol, 2 eq.) bajo N_2 luego el matraz se desgasificó. Luego se agregó DMF (2 mL) y la reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta RT y se evaporó hasta sequedad, luego el residuo se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 3% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto intermedio **22** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-

6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.66 - 8.59 (1 H, m), 7.74 - 7.53 (4 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.39 (1 H, d), 7.30 - 7.15 (2 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.53 - 3.42 (1 H, m), 3.03 (2 H, m)

MW (calc): 417.5; MW (obsd): 418.4 (M+1)

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

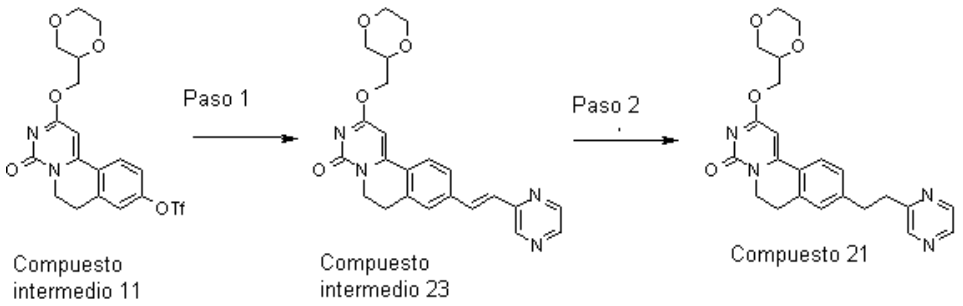
Un matraz con fondo redondo se cargó con compuesto intermedio **22** (45 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), PtO_2 (6 mg, 0.025 mmol, 0.23 eq.) y se agregó THF (2 mL). El sistema se purgó con N_2 antes de cargarse con H_2 luego la reacción se agitó durante 16 h a RT. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de SPE guanidina y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 1 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **20**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.58 (1 H, dd), 7.66 - 7.56 (2 H, m), 7.22 (1 H, dd), 7.19 - 7.09 (3 H, m), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.14 (4 H, s), 2.98 (2 H, t)

MW (calc): 419.5; MW (obsd): 420.5 (M+1)

Compuesto 21: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-

etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



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

Un matraz con fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio **11** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0.014 mL, 0.13 mmol, 1.2 eq.), (DPPF)$PdCl_2$.DCM (4.4 mg, 0.0054 mmol, 0.05 eq.) y TEA (0.03 mL, 0.22 mmol, 2 eq.) bajo N_2 luego el matraz se desgasificó. Luego se agregó DMF (2 mL) y la reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta RT y se evaporó hasta sequedad, el residuo luego se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 4% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto intermedio **23** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-((E)-2-pirazin-2-il-vinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.69 (1 H, m), 8.63 - 8.58 (1 H, m), 8.49 (1 H, m), 7.84 - 7.71 (2 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.39 (2 H, m), 4.30 - 4.22 (2 H, m), 4.02 (1 H, dd), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.52 (1

H, dd), 3.08 (2 H, m)

MW (calc): 418.5; MW (obsd): 419.4 (M+1)

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

Un matraz con fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio **23** (38 mg, 0.09 mmol, 1 eq.), PtO_2 (5 mg, 0.021 mmol, 0.23 eq.) y se agregó THF (2 mL). El sistema se purgó con N_2 antes de cargarse con H_2 luego la reacción se agitó durante 16 h a RT. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de SPE guanidina y el solvente se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 1 a 10% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **21**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (1 H, dd), 8.44 (2 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.22 (1 H, dd), 7.15 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.36 - 4.53 (2 H, m), 4.17 - 4.26 (2 H, m), 3.95 - 4.07 (1 H, m), 3.61 - 3.93 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.17 (4 H, s), 2.99 (2 H, t)

MW (calc): 420.5; MW (obsd): 421.5 (M+1)

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** compuesto intermedio **11** y utilizando ácido 5-indolilborónico.

Compuesto 23: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-

6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-metoxifenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 3-metoxi-5-piridinborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 1H-indazol-5-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 4-metoxifenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-aminocarbonilfenilborónico.

Compuesto 28: 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-

dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-(aminocarbonil)-4-fluorbencenborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** compuesto intermedio **11** y utilizando ácido 3-acetamidofenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** compuesto intermedio **11** y utilizando etinil-ciclopropano.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** compuesto intermedio **11** y utilizando 1-etinil-ciclopentanol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** compuesto intermedio **11** y utilizando ácido 5-

pirimidinilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido ciclohexen-1-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 1-metilindol-5-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 2-etinil-piridina.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 3-metoxi-

propino.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y pent-4-inenitrilo.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y prop-2-in-1-ol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 1-etinil-4-metoxi-benceno.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 3-etinil-piridina

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-metoxifenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-clorofenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y but-3-in-1-ol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 3-clorometil-1,5-dimetil-1H-pirazol.

Compuesto 47: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-

pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 3-clorometil-1-metil-1H-pirazol.

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

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

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 4-morfolinofenilborónico, con CsF como base y DMF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 5-carbamoil-2-fluorobencenborónico, con CsF como base y DMF como solvente.

Compuesto 51: 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-

dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-(aminocarbonil)-5-fluorobencenborónico, con CsF como base y DMF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 3,3-dimetil-but-1-ino.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 4-etinil-piridina.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 5-clorometil-3-metil-isoxazol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 2-metil-but-3-in-2-ol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-metoxi-3-piridinil-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y (cianometil)trifluoroborato de potasio.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 3.6-dihidro-2H-piran-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 2-Cianopiridin-5-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 6-isopropoxipiridin-3-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 6-etoxipiridin-3-borónico.

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

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

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2,3-dimetoxifenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 3-cloro-2-metoxipiridin-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 2-metilpiridin-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 4-cianopiridin-3-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2,5-dimetoxifenilborónico.

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

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

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2-etoxipiridin-3-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ácido 2,6-dimetoxi-3-piridinborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 3-cianopiridin-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y terc-butoximetiltrifluoroborato de potasio.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y 2-(pirrolidin-1-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y 2-(1-pirrolidinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 2-clorometil-5-fenil-oxazol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 5-terc-butil-2-clorometil-oxazol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 3-clorometil-5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol.

Compuesto 78: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-

[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **8** y 3-clorometil-5-etil-[1,2,4]oxadiazol.

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

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

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

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

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y etinil-ciclopentano.

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y etinil-ciclohexano.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 3-metil-but-1-ino.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y hex-1-ino.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y bencil-metil-prop-2-inil-amina.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 5-metil-hex-1-in-3-ol, con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y but-3-in-2-ol, con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ciclopropiltrifluoroborato de potasio.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 4-metil-pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 3-etil-pent-1-in-3-ol con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

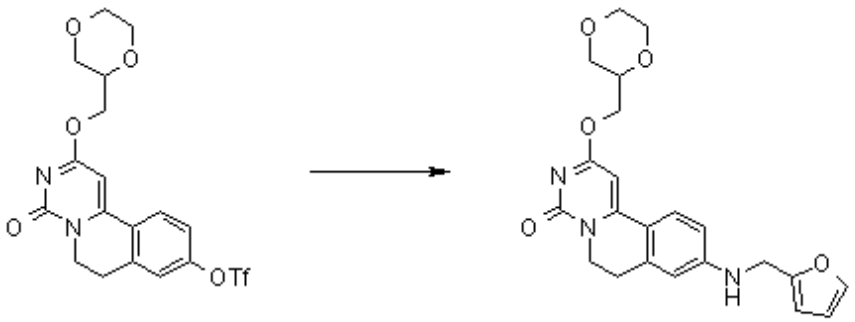
Este compuesto es preparado por medio del método

general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 2-fenil-but-3-in-2-ol con Cs_2CO_3 como base y MeCN como solvente bajo reflujo.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y bencil-prop-2-inil-amina con Cs_2CO_3 como base y MeCN como solvente bajo reflujo.

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



Compuesto intermedio 11 — Compuesto 94

Una suspensión del compuesto intermedio **11** (200 mg, 0.433 mmol, 1 eq.), furan-2-ilmetanamina (0.038 mL, 0.433 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (0.17 g, 0.519 mmol, 1.2 eq.) en tolueno (4 mL) se desgasificó con Ar durante 30 min antes de agregarse BINAP (+/-) (16 mg, 0.026 mmol, 0.06 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 eq.). La reacción se calentó hasta 65°C durante 16 h. La reacción se enfrió

hasta RT, se agregaron BINAP (+/-) (16 mg, 0.026 mmol, 0.06 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 eq.) y la reacción se desgasificó. La reacción se calentó hasta 80°C por 1 día más. La reacción se enfrió hasta RT, se agregaron BINAP (+/-) (16 mg, 0.026 mmol, 0.06 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 eq.) y la reacción se desgasificó. La reacción se calentó hasta 80°C por 1 día más. La reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con DCM y se lavó con $KHSO_4$ acuoso 0.5N. La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante HPLC-MS preparativa [H_2O (98→2): MeCN (2→ 98)/0.1% de HCO_2H] para proporcionar el compuesto **94**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 - 7.48 (1 H, d), 7.38 (1 H, s), 6.68 - 6.55 (1 H, d), 6.49 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.20 (1 H, s), 4.60 - 4.50 (1 H, m), 4.38 - 4.30 (4 H, m), 4.22 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 -3.40 (1 H, t), 2.98 - 2.85 (2 H, m)

MW (calc): 409.4; MW (obsd): 410.2 (M+1)

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico.

Compuesto 96: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-

butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 2-metilfuran-5-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y hex-1-in-3-ol, Cs_2CO_3 como base y MeCN como solvente bajo reflujo.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido pirazol-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y éster pinacólico del ácido 1-propil-1H-pirazol-4-borónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **10** y éster pinacólico del ácido 2-cianofenilborónico.

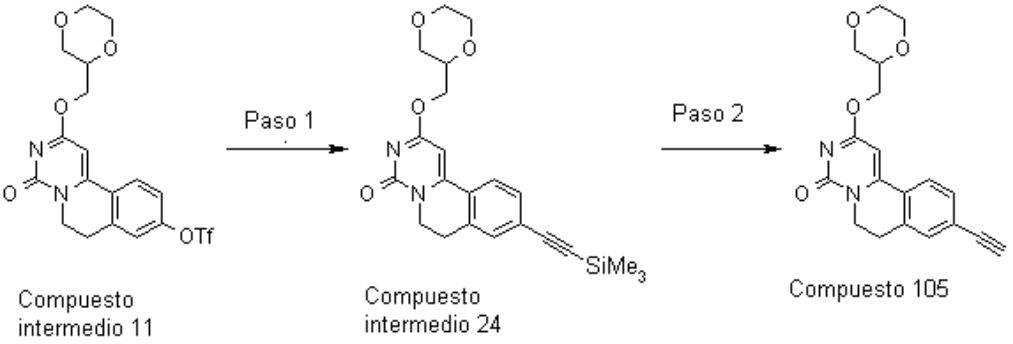
Compuesto 103: 2-[2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9** y éster pinacólico del ácido 2-cianofenilborónico.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **7** y 3-clorometil-5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol.

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



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

El compuesto intermedio **24** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-prop-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona se sintetizó por medio del método general **E** con el compuesto intermedio **11** y etinil-trimetil-silano. (^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 - 7.61 (1 H, m), 7.47 - 7.43 (1 H, m), 7.42 - 7.38 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.23 - 4.16 (2 H, m), 4.04 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (4 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.02 - 2.97 (1 H, m), 0.27 (7 H, s) MW (calc): 410.5; MW (obsd): 411.4 (M+1)

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

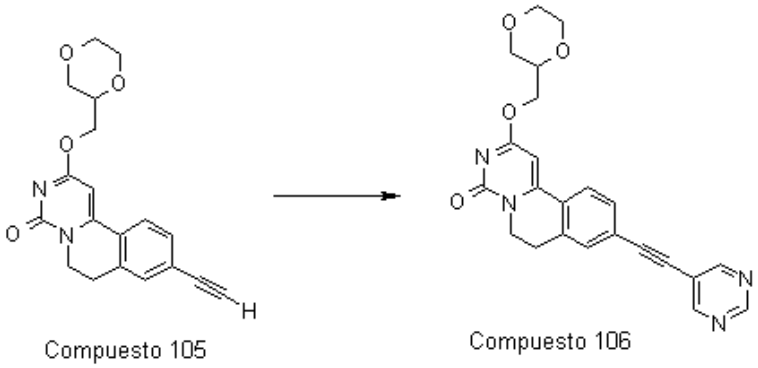
Se agregó por goteo TBAF (4.06 mL, 4.06 mmol, 1.2 eq.) a una solución del compuesto intermedio **24** (1.39 g, 3.39 mmol, 1 eq.) en THF (40 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h a 0°C. Luego, la reacción se evaporó hasta

sequedad y el residuo se redisolvió en HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó bajo vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **105**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, s), 7.51 - 7.46 (1 H, m), 7.45 - 7.41 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, s), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.25 (1 H, s), 3.00 (2 H, s)

MW (calc): 330.3; MW (obsd): 331

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



El compuesto **105** (50 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) se disolvió en DMF (3 mL), se agregó 5-bromo-pirimidina (47 mg, 0.30 mmol, 2 eq.) seguido por TEA (0.062 mL, 0.44 mmol, 3 eq.) y la mezcla de desgasificó. Se agregó $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (5 mg, 0.0074 mmol, 0.05 eq.) con CuI (6 mg, 0.029 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a

80°C durante 16 h. Los materiales volátiles se evaporaron hasta sequedad y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 0 a 5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **106**.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y fenil-prop-2-inil-amina con iPr_2NH como base y THF como solvente.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 1-piridin-3-il-prop-2-in-1-ol.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **11** y ciclopentoximetiltrifluoroborato de potasio.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **10** y etinil-ciclopropano.

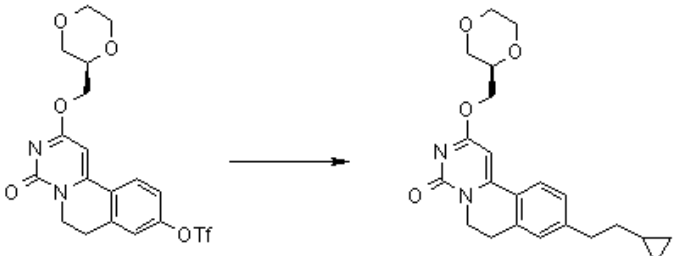
Compuesto 112: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y 3-metil-but-1-ino.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **11** y 1-prop-2-inil-1H-imidazol.

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



Compuesto intermedio 10 — Compuesto 114

Un matraz con fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio **10** (2 g, 4.33 mmol, 1 eq.), compuesto intermedio **20** (1.1 g, 6.5 mmol, 1.5 eq.), K_2CO_3 (1.8 g, 13

mmol, 3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (19 mg, 0.087 mmol, 0.02 eq.), RuPhos (81 mg, 0.173 mmol, 0.04 eq.), tolueno (30 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta RT, se enfrió rápidamente con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 70 a 90% de EtOAc/H para proporcionar el compuesto **114**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.72 (2 H, m), 1.59 - 1.49 (2 H, m), 0.77 - 0.64 (1 H, m), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.10 - 0.02 (2 H, m)

MW (calc): 382.5; MW (obsd): 383.4 (M+1)

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **10** y ciclopentoximetiltrifluoroborato de potasio.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **10** y compuesto intermedio **14**.

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

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

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto **111.**

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

El compuesto intermedio **9** (13.5 g, 29.20 mmol, 1 eq.)

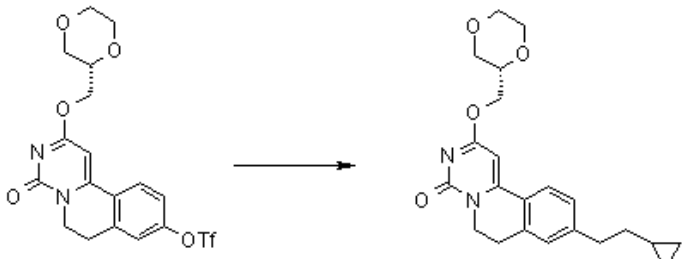
se disolvió en DMF desgasificada (1000 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó etinil-ciclopropano (3.5 g, 53.00 mmol, 1.8 eq.) seguido por $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (1.11 g, 1.58 mmol, 0.05 eq.), CuI (1.9 g, 9.98 mmol, 0.34 eq.) y TEA (12.5 mL, 89.7 mmol, 3.1 eq.). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 80°C y 15 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo vacío. Luego, el producto en bruto se purificó mediante trituración en *i*PrOH caliente para proporcionar el compuesto **122**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.59 - 1.48 (1 H, m), 0.98 - 0.81 (4 H, m)

MW (calc): 378.4; MW (obsd): 379.4

ee = 98.3%

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



Compuesto intermedio 9 Compuesto 123

Un matraz con fondo redondo se cargó con compuesto intermedio **9** (2.08 g, 4.51 mmol, 1 eq.), compuesto intermedio **20** (1.35 g, 7.67 mmol, 1.7 eq.), K_2CO_3 (1.87 g, 13.53 mmol, 3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.09 mmol,

0.02 eq.), RuPhos (84 mg, 0.18 mmol, 0.04 eq.), tolueno (30 mL) y H_2O (3 mL). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 80°C durante 1.5 días. La reacción se enfrió hasta RT y se agregaron algunos reactivos más, 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potasio (0.3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.02 eq.), RuPhos (0.04 eq.), la reacción se desgasificó y la reacción se calentó a 80°C durante 16h. La reacción se enfrió hasta RT, se enfrió rápidamente con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 80 a 90% de EtOAc/H al compuesto **123**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.73 (2 H, m), 1.59 - 1.50 (2 H, m), 0.71 (1 H, s), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)

MW (calc): 382.5; MW (obsd): 383.4

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9** y el compuesto intermedio **15**.

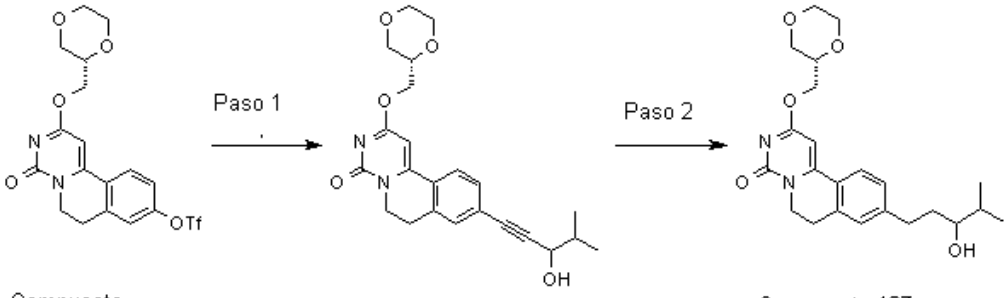
Compuesto 125: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9** y el compuesto intermedio **16**.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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



Compuesto intermedio 9 — compuesto intermedio 25 — Compuesto 127

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

El compuesto intermedio **25** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9**, 4-Metil-pent-1-in-3-ol, *i*Pr_2NH como base y THF como

solvente.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 - 7.60 (1 H, d), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.37 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.30 (3 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (6 H, m), 3.68 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 2.10 - 1.95 (1 H, m), 1.93 - 1.80 (1 H, m), 1.15 - 1.00 (6 H, m)

MW (calc): 410.5; MW (obsd): 411.2 (M+1)

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

El compuesto **127** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **25**.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **J** utilizando el compuesto intermedio **13** y 2-etil-hexanal.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **6** y 1-bromo-2-metoxi-etano, KI no fue utilizado en este experimento.

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

Este compuesto es preparado por medio del método

general **F** utilizando el compuesto intermedio **6** y 1-bromo-2-etoxi-etano, KI no fue utilizado en este experimento.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **6** y bromometil-ciclopropano, KI no fue utilizado en este experimento.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **6** y 1-bromo-2-fluoro-etano, KI no fue utilizado en este experimento.

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

Síntesis completamente descrita con anterioridad.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **K** utilizando el compuesto intermedio **21** y 1-bromo-2-etoxi-etano.

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

a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **K** utilizando el compuesto intermedio **21** y 1-bromo-2-fluoro-etano.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9,** en una mezcla de DME/H_2O (2/1), en un horno de microondas a 120°C durante 20 min y compuesto intermedio **17**.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9** y ciclohexiloximetiltrifluoroborato de potasio en una mezcla de DME/H_2O (2/1), en un horno de microondas a 120°C durante 20 min.

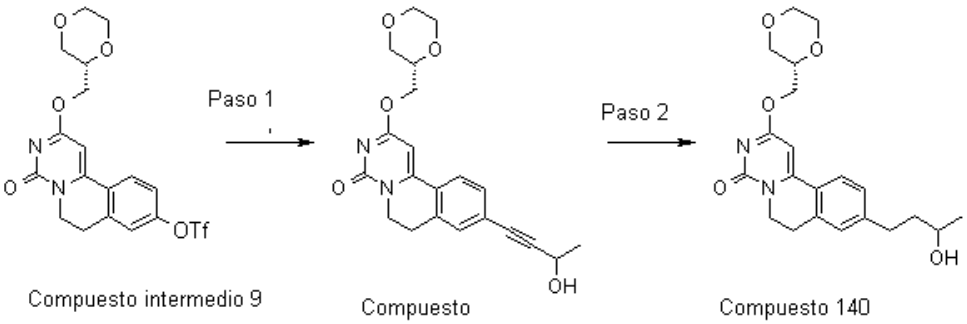
Compuesto 138: 9-ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9**, en una mezcla de DME/H_2O (2/1), en un horno de microondas a 120°C durante 20 min y compuesto intermedio **18**.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **F** utilizando el compuesto intermedio **6** y 2-bromometil-tetrahidro-pirano, KI no fue utilizado en este experimento.

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



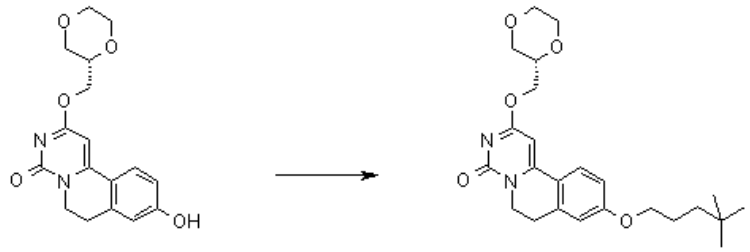
*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **26**).*

El compuesto intermedio **26** se preparó por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y but-3-in-2-ol, el producto en bruto se utilizó en el siguiente paso sin caracterización.

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

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

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



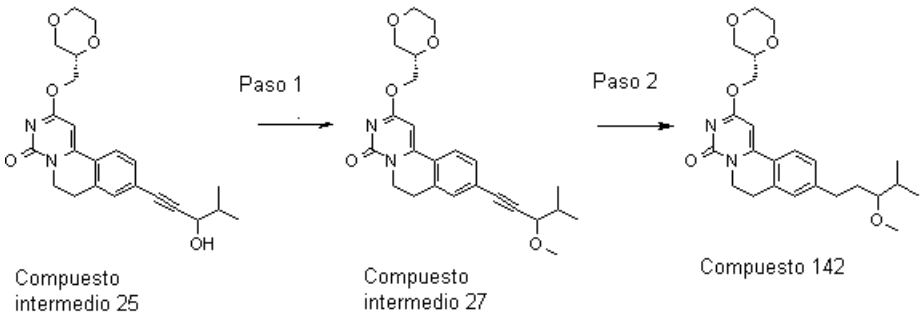
Comp. intermedio 6 Compuesto 141

El compuesto intermedio **6** (0.1 g, 0.303 mmol, 1 eq.), 4.4-dimetil-pentan-1-ol (35 mg, 0.303 mmol, 1 eq.) y PPh_3 (95 mg, 0.363 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó por goteo DIAD (0.065 mL, 0.333 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **141**.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, d), 6.95 - 6.82 (1 H, d), 6.77 (1 H, s), 6.27 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.38- 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (3 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, t), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 1.85 - 1.70 (2 H, m), 1.40 - 1.30 (2 H, m), 0.92 (9 H, s)

MW (calc): 428.5; MW (obsd): 429.2 (M+1)

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



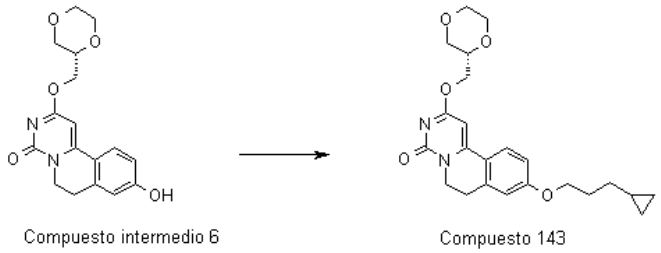
*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **27**)*

El compuesto intermedio **27** es preparado por medio del método general **H** utilizando el compuesto intermedio **25.** MW (calc): 424.5; MW (obsd): 425.2 (M+1)

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

El compuesto **142** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **27**.

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



El compuesto intermedio **6** (2.12 g, 2.42 mmol, 1 eq.), 4.4-dimetil-pentan-1-ol (0.77 g, 7.71 mmol, 1.2 eq.) y PPh_3 (2.02 g, 7.71 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (50 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó por goteo DIAD (1.56 mL, 7.71 mmol, 1.1 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con salmuera y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. El compuesto **143** fue obtenido mediante purificación por cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo de 60 a 100% de EtOAc/H.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 - 7.60 (1 H, m), 6.91 - 6.86 (1 H, m), 6.80 - 6.76 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.11 - 4.04 (2 H, m), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.03 - 2.94 (2 H, m), 1.98 - 1.88 (2 H, m), 1.45 - 1.36 (2 H, m), 0.78 - 0.66 (1 H, m), 0.50 - 0.43 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)

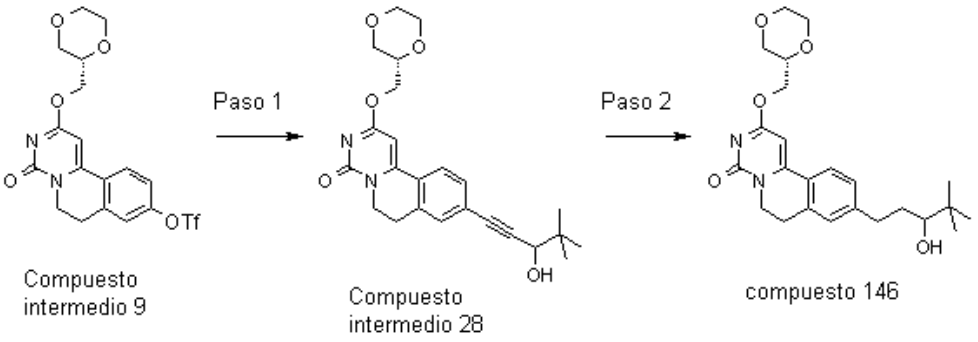
MW (calc): 412.5; MW (obsd): 413.5

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **J** utilizando el compuesto intermedio **13** y ciclohexanona.

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

ona.



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

El compuesto intermedio **28** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9**.

MW (calc): 424.5; MW (obsd): 425.4 (M+1)

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

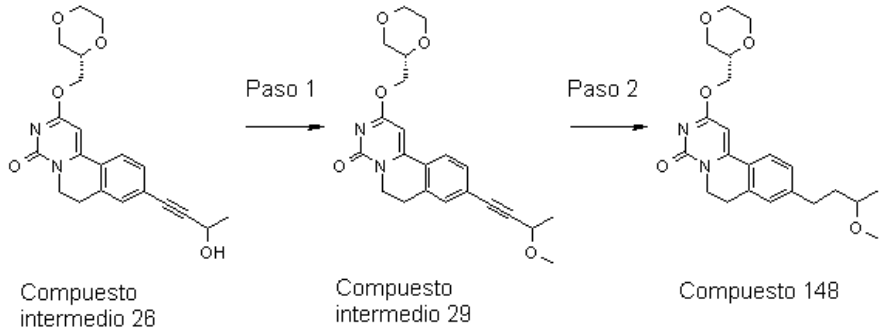
El compuesto **146** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **28**.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9,** en una mezcla de DME/H_2O (2/1), en un horno de microondas a 120°C durante 20 min y compuesto intermedio **19**.

Compuesto 148: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-

butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



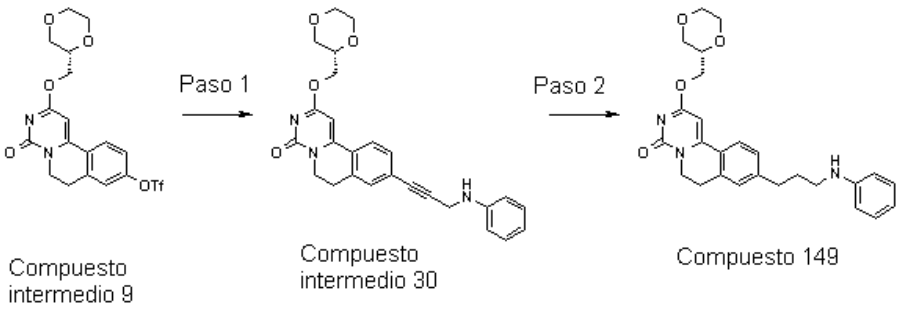
*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **29**)*

El compuesto intermedio **29** es preparado por medio del método general **H** utilizando el compuesto intermedio **26**. MW (calc): 396.4; MW (obsd): 397.2 (M+1)

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

El compuesto **148** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **29**.

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



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

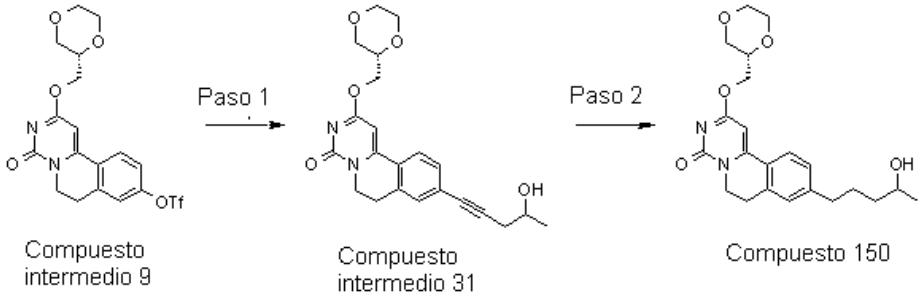
El compuesto intermedio **30** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y fenil-prop-2-inil-amina.

MW (calc): 443.5; MW (obsd): 444.2 (M+1)

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

El compuesto **149** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **30**.

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



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

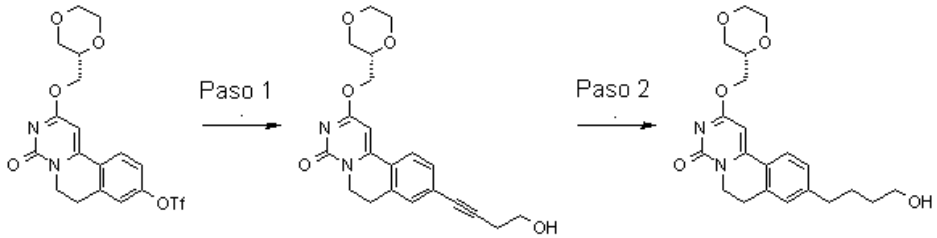
El compuesto intermedio **31** se preparó por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9**, pent-4-in-2-ol, iPr_2NH como base y THF como solvente.

MW (calc): 396.4; MW (obsd): 397.2 (M+1)

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

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

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



Compuesto intermedio 9 Compuesto intermedio 32 Compuesto 151

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

El compuesto intermedio **32** se preparó por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9**, but-3-in-1-ol, iPr_2NH como base y THF como solvente.

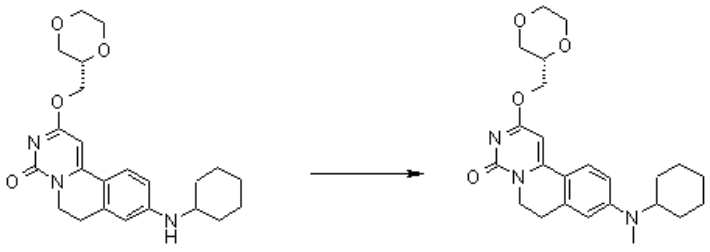
(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.65 (1 H, m), 7.45 - 7.35 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.28 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.90 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (7 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 2.80 - 2.65 (2 H, m), 2.00 - 1.80 (1 H, m)

MW (calc):382.4; MW (obsd): 383.2 (M+1)

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

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

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



Compuesto 147 Compuesto 152

Se agregó MeI (0.007 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) al compuesto **147** (38 mg, 0.092 mmol, 1 eq.) y NaH (6 mg, 0.15 mmol, 1.6 eq.) en DMF (5 mL) y la reacción se agitó a RT durante 16 h. Se agregó algo más de NaH (6 mg, 0.15 mmol, 1.6 eq.) y MeI (0.07 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 2 días. La mezcla se enfrió rápidamente con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **152**.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 - 7.50 (1 H, m), 6.71 (1 H, d), 6.53 (1 H, br. s), 6.21 (1 H, s), 4.51 - 4.33 (2 H, m), 4.26 - 4.14 (2 H, m), 4.06 - 3.93 (1 H, m), 3.92 - 3.56 (6 H, m),

3.56 - 3.41 (1 H, m), 3.00 - 2.90 (2 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.04 - 1.63 (2 H, m), 1.60 - 1.31 (5 H, m), 1.28 - 1.08 (1 H, m)

MW (calc): 425.5; MW (obsd): 426.4

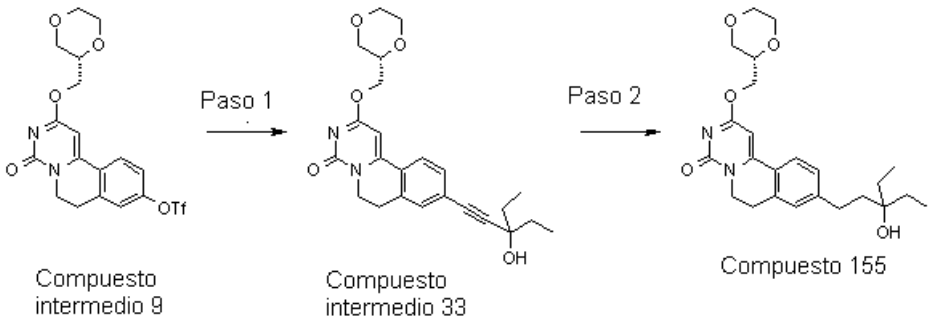
Compuesto 153: 9-(ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **J** utilizando el compuesto intermedio **13** y ciclohexancarbaldehído.

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

Este compuesto es preparado por medio del método general **J** utilizando el compuesto intermedio **13** y tetrahidro-piran-4-carbaldehído.

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



Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-

*pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **33**)*

El compuesto intermedio **33** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y 3-etil-pent-1-in-3-ol.

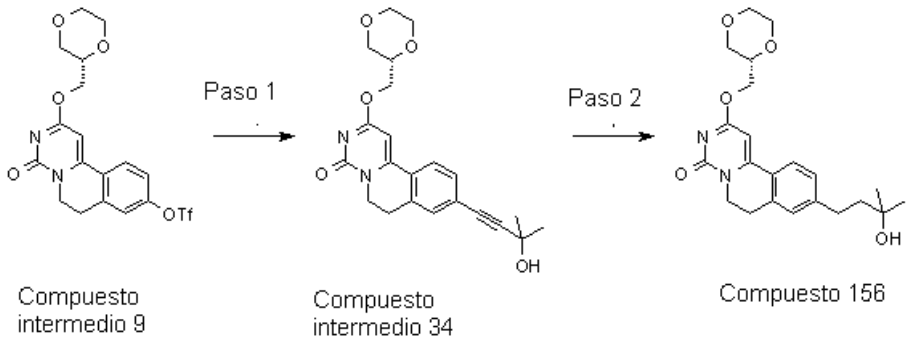
(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 - 7.46 (1 H, m), 7.28 - 7.24 (1 H, m), 7.22 - 7.19 (1 H, m), 6.20 (1 H, s), 4.30 - 4.19 (2 H, m), 4.08 - 4.00 (2 H, m), 3.87 - 3.79 (1 H, m), 3.75 - 3.47 (5 H, m), 3.39 - 3.30 (1 H, m), 3.03 (1 H, br. s), 2.88 - 2.80 (2 H, m), 1.746 - 1.56 (4 H, m), 0.97 (6 H, s)

MW (calc): 424.5; MW (obsd): 425.5 (M+1)

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

El compuesto **155** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **33**.

Compuesto 156: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-

*metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **34**)*

El compuesto intermedio **34** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y 2-metil-but-3-in-2-ol.

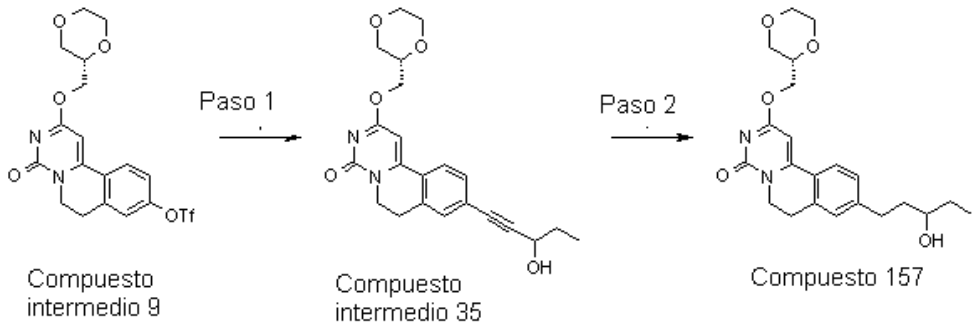
(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.38 - 7.33 (1 H, m), 7.32 - 7.29 (1 H, m), 6.32 (1 H, s), 4.43 - 4.32 (2 H, m), 4.18 - 4.12 (2 H, m), 3.99 - 3.91 (1 H, m), 3.87 - 3.58 (5 H, m), 3.50 - 3.42 (1 H, m), 2.97 - 2.90 (2 H, m), 1.60 (6 H, s)

MW (calc): 396.4; MW (obsd): 397.3 (M+1)

*Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **156**)*

El compuesto **156** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **34**.

Compuesto 157: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



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

*intermedio **35**)*

El compuesto intermedio **35** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y pent-1-in-3-ol.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 - 7.57 (1 H, m), 7.41 - 7.35 (1 H, m), 7.33 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.60 - 4.53 (1 H, m), 4.45 - 4.33 (2 H, m), 4.20 - 4.14 (2 H, m), 4.00 - 3.92 (1 H, m), 3.88 - 3.59 (5 H, m), 3.51 - 3.42 (1 H, m), 2.99 - 2.90 (2 H, m), 1.90 - 1.74 (2 H, m), 1.07 (3 H, t)

*Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **157**)*

El compuesto **157** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **35**.

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

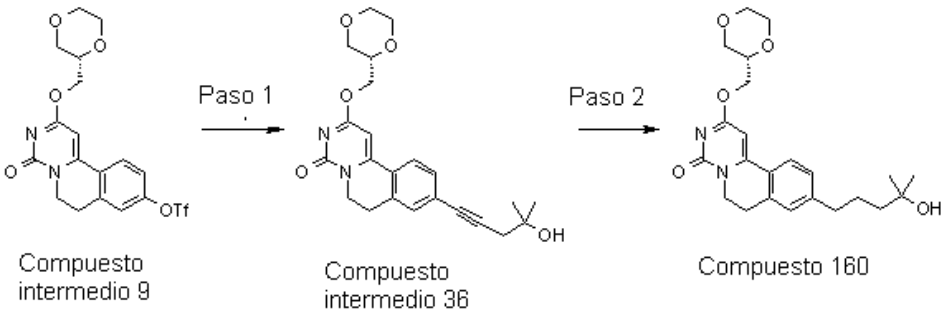
Síntesis completamente descrita con anterioridad.

Compuesto 159: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **L** con compuesto intermedio **6** y éster tetrahidro-piran-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico.

Compuesto 160: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-

4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (compuesto intermedio **36**)*

Se cargó un vial con el compuesto intermedio **9** (0.15 g, 0.324 mmol, 1 eq.), 2-metil-5-trimetilsilanil-pent-4-in-2-ol (66 mg, 0.389 mmol, 1.2 eq), CuI (2.5 mg, 0.013 mmol, 0.04 eq.), iPr_2NH (0.41 mL, 2.92 mmol, 9 eq.) y THF (2 mL). La solución se purgó con Ar durante 15 min. y se agregó $Pd(PPh_3)Cl_2$ (11 mg, 0.016 mmol, 0.05 eq.) con TBAF (0.39 mL, 0.39 mmol, 1.2 eq., 1M en THF). El vial se selló y la reacción se calentó hasta 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa [DCM/MeOH, 98/2] para proporcionar el compuesto intermedio **36** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

(^1H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, m), 7.45 - 7.38 (1 H, m), 7.35 (1 H, s), 6.37 (1H, s), 4.50 - 4.30 (2 H, m), 4.28 -

4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.95 - 3.55 (5 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.95 (2 H, m), 2.62 (2 H, s), 1.39 (6 H, s)

MW (calc): 410.5; MW (obsd): 411.4

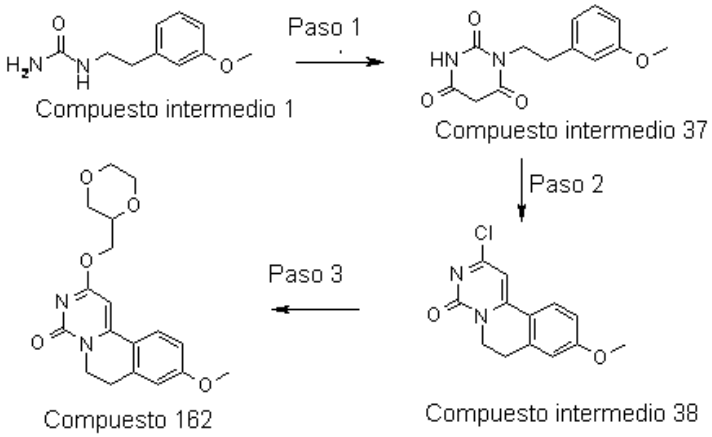
*Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **160**)*

El compuesto **160** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **36**.

Compuesto 161: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **E** utilizando el compuesto intermedio **9** y 4-(tetrahidropiranilmetoxi)metiltrifluoroborato de potasio.

Compuesto 162: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



*Paso 1: 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4,6-triona (compuesto intermedio **37**)*

Se agregó sodio (236 mg, 10.2 mmol, 2 eq.) a EtOH desgasificado (18 mL), cuando el sodio se había disuelto por completo, se agregó malonato de etilo (1.56 mL, 10.2 mmol, 2 eq.) y la reacción se sometió a reflujo durante 1 h. El compuesto intermedio **1** (995 mg, 5.12 mmol, 1 eq.) en EtOH (4 mL) se agregó luego y la reacción se sometió a reflujo durante 1 día. El compuesto intermedio deseado **37** 1-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4,6-triona se precipitó luego de la adición de HCl acuoso 2N, se filtró y se lavó con H_2O y finalmente se secó.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 - 7.18 (1 H, m), 6.84 - 6.72 (3 H, m), 3.92 - 3.83 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.62 (2 H, s), 2.80 - 2.70 (2 H, m)

MW (calc): 262.3; MW (obsd): 263.3 (M+1)

*Paso 2: 2-cloro-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (compuesto intermedio **38**)*

Se calentó el compuesto intermedio **37** (920 mg, 3.51 mmol, 1 eq.) en $POCl_3$ (5 mL) a 50°C durante 2 días. Los materiales volátiles se evaporaron bajo vacío, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, antes del secado sobre $MgSO_4$. La evaporación de la fase orgánica proporcionó el compuesto intermedio **38** 2-cloro-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

el cual se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 - 7.66 (1 H, m), 6.98 - 6.90 (1 H, m), 6.85 - 6.80 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.04 (2 H, m)

*Paso 3: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (compuesto **162**)*

El [1,4]dioxan-2-il-metanol (42 mg, 0.36 mmol, 2 eq.) se disolvió en DCM (3 mL) con NaH (14 mg, 0.36 mmol, 2 eq., 60% en aceite mineral). Después de 30 min, se agregó el compuesto intermedio **38** (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq.) a la mezcla y la reacción se agitó a RT durante 16h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto **162.**

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 - 7.62 (1 H, m), 6.95 - 6.87 (1 H, m), 6.82 - 6.77 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 4.51 - 4.35 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (8 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.04 - 2.94 (2 H, m)

MW (calc): 344.4; MW (obsd): 345.0

Compuesto 163: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **L** utilizando el compuesto intermedio **6** y éster oxetan-3-ilmetílico del ácido metanosulfónico.

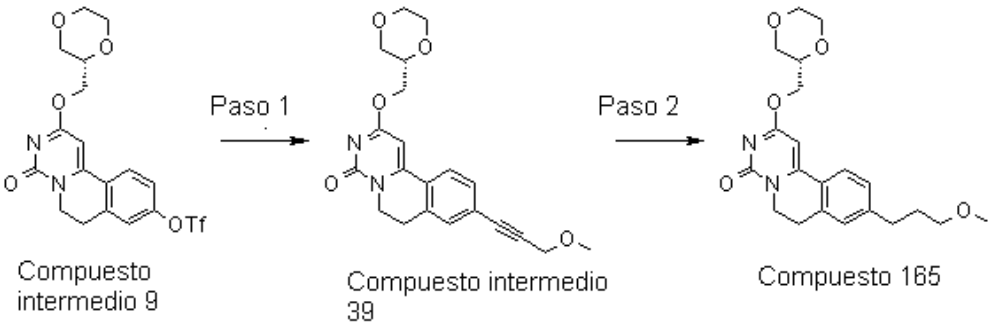
Compuesto 164: 9-(3-ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Una solución del compuesto intermedio **6** (1.15 g, 3.48 mmol, 1 eq.) y 3-ciclopropan-1-ol (0.349 g, 3.48 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano se desgasificó con Argón durante 10 min. Se agregó PPh_3 (1.096 g, 4.18 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla de reacción se desgasificó con Argón por 5 min adicionales. Se agregó DIAD (0.745 mL, 3.83 mmol, 1.1 eq.) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. Se agregaron 3-ciclopropilpropan-1-ol (0.150 mg, 1.49 mmol, 0.43 eq.) y PPh_3 (0.30 g, 1.14 mmol, 0.33 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó DIAD (0.350 mL, 1.80 mmol, 5.2 eq.). Después de 1 h a RT, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto **164**.

(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (1H, d), 6.97-6.92 (2 H, m), 6.53 (1H, s), 4.24-4.23 (2H, m), 4.08 (2H, t), 4.00 (2H, t), 3.98-3.74 (3H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.51-3.48 (1H, m), 3.37 (1H, t), 2.96 (2H, t), 1.84-1.80 (2H, m), 1.36-1.30 (2H, m), 0.81-0.63 (1H, m), 0.42-0.39 (2H, m), 0.04-0.02 (2H, m)

MW (calc): 412.5; MW (obsd): 413.0 (M+1)

Compuesto 165: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **39**)*

El compuesto intermedio **39** se preparó por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y 3-metoxi-propino.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.48 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.50 - 4.41 (2 H, m), 4.38 (2 H, s), 4.23 (2 H, t), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.70 (5 H, m), 3.55 - 3.50 (4 H, m), 3.03 (2 H, t)

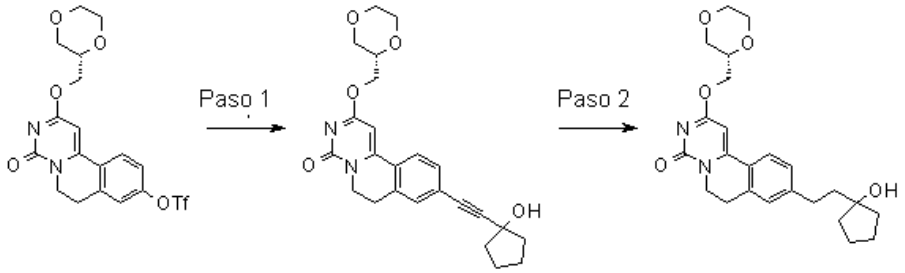
MW (calc): 382.4; MW (obsd): 383.4 (M+1)

*Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **165**)*

El compuesto **165** se preparó por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **39**.

Compuesto 166: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-

a]isoquinolin-4-ona.



Compuesto intermedio 9 | Compuesto intermedio 40 | Compuesto 166

*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **40**)*

El compuesto intermedio **40** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **9** y 3-metoxi-propino.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (1 H, d), 7.31 (1 H, d), 7.26 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.39 - 4.30 (2 H, m), 4.12 (2 H, t), 3.95 - 3.91 (1 H, m), 3.82 - 3.58 (5 H, m), 3.50 (1 H, m), 3.16 (1 H, s), 2.89 (2 H, t), 2.05 - 1.98 (4 H, m), 1.90 - 1.70 (4H, m)

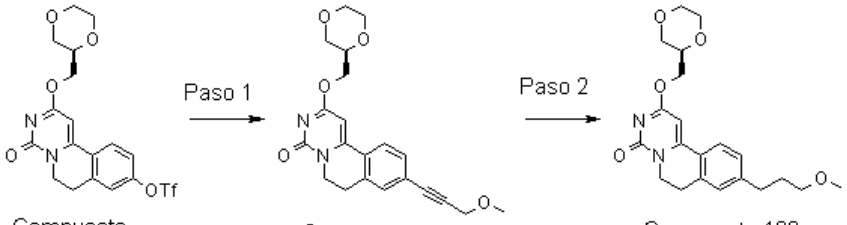
*Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **166**)*

El compuesto **166** se preparó por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **40**.

Compuesto 167: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

Este compuesto es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **10** y 4-Etinil-tetrahidro-piran-4-ol.

Compuesto 168: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



*Paso 1: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **40**)*

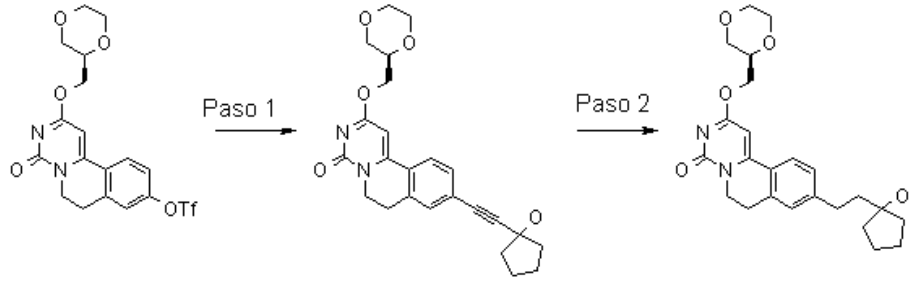
El compuesto intermedio **41** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **10** y 3-metoxi-propino.

(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (1 H, d), 7.48 (1 H, d), 7.33 (1 H, s), 6.27 (1 H, s), 4.32 - 4.27 (2 H, m), 4.23 (2 H, s), 4.08 (2 H, t), 3.88 - 3.85 (1 H, m), 3.76 - 3.49 (5 H, m), 3.40 - 3.34 (4 H, m), 2.90 (2 H, t)

*Paso 2: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **165**)*

El compuesto **168** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **41**.

Compuesto 169: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto intermedio 10 — Compuesto intermedio 42 — Compuesto 169

*Paso 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto intermedio **42**)*

El compuesto intermedio **42** es preparado por medio del método general **G** utilizando el compuesto intermedio **10** y 1-Etinil-ciclopentanol.

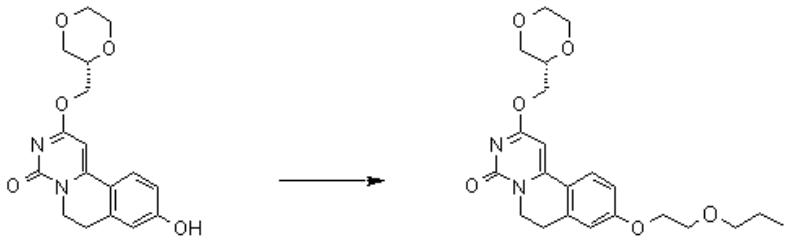
(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (1 H, d), 7.25 (1 H, d), 7.20 (1 H, s), 6.22 (1 H, s), 4.32 - 4.24 (2 H, m), 4.05 (2 H, t), 3.88 - 3.85 (1H, m), 3.77 - 3.52 (5 H, m), 3.38 (1H, t), 2.83 (2 H, t), 2.02 - 1.90 (4H, m), 1.85 - 1.67 (4H, m)

*Paso 2: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Compuesto **169**)*

El compuesto **169** es preparado por medio del método general **I** utilizando el compuesto intermedio **42**.

Compuesto 170: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-

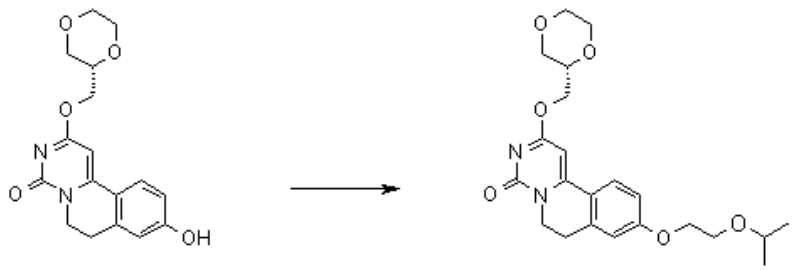
etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto intermedio 6 Compuesto 170

El compuesto intermedio **6** (0.15 g, 0.45 mmol, 1 eq.), 2-Propoxi-etanol (63 µL, 0.55 mmol, 1.2 eq.) y PPh_3 (144 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó DIAD (0.108 mL, 0.55 mmol, 1.2 eq.) y la reacción se agitó a RT durante toda la noche. Se agregó 0.5 eq. de DIAD y PPh3 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **170**.

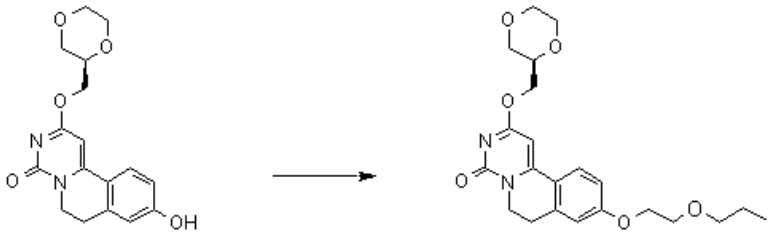
Compuesto 171: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto intermedio 6 Compuesto 171

El compuesto intermedio **6** (0.15 g, 0.45 mmol, 1 eq.), 2-isopropoxi-etanol (63 µL, 0.55 mmol, 1.2 eq.) y PPh_3 (144 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó DIAD (0.108 mL, 0.55 mmol, 1.2 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 5 h. Se agregaron 0.5 eq. de DIAD y PPh_3 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **171**.

Compuesto 172: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

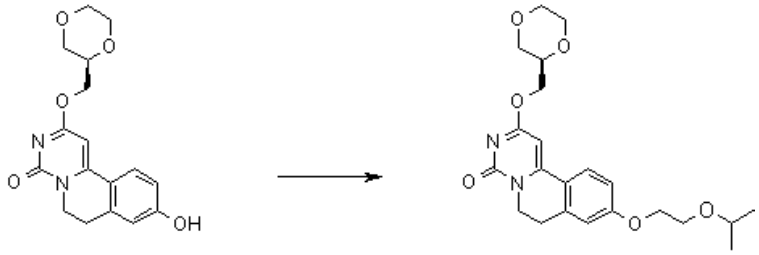


Compuesto intermedio 7 — Compuesto 172

El compuesto intermedio **7** (0.25 g, 0.76 mmol, 1 eq.), 2-Propoxi-etanol (105 µL, 0.91 mmol, 1.2 eq.) y PPh_3 (238 mg, 0.91 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó DIAD (0.180 mL, 0.91 mmol, 1.2 eq.) y la reacción se agitó a RT durante toda la noche. Se agregó 0.3 eq. de DIAD y PPh_3 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

24h más. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **172**.

Compuesto 173: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compuesto intermedio 7 — Compuesto 173

El compuesto intermedio **7** (0.25 g, 0.76 mmol, 1 eq.), 2-isopropoxi-etanol (105 µL, 0.91 mmol, 1.2 eq.) y PPh_3 (238 mg, 0.91 mmol, 1.2 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se agregó DIAD (0.180 mL, 0.91 mmol, 1.2 eq.) y la reacción se agitó a RT durante 5 h. Se agregó 0.3 eq. de DIAD y PPh_3 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **173**.

Compuesto 174: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

Paso 1: 3-metoxi-propil-trifluoroborato de potasio



Compuesto intermedio 43

En un matraz con fondo redondo de 2 cuellos equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición se cargó con Mg (471 mg, 19.20 mmol, 3 eq.) y Et_2O (2 mL) bajo N_2. Se agregó una gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro seguido por dos gotas de dibromoetano. Una vez que aparecieron las primeras burbujas, se agregó por goteo 1-bromo-3-metoxi-propano (1 g, 6.54 mmol, 1 eq.) en Et_2O (10 mL). Luego de completarse la adición, la suspensión resultante se agitó a RT durante 1 h. En un matraz por separado, purgado con N_2, una solución preparada de $B(OMe)_3$ (1.1 mL, 9.81 mmol, 1.5 eq.) en THF (12 mL) se enfrió hasta -78°C. A esta solución, se agregó por goteo suspensión de bromuro de 3-metoxi-propil magnesio por medio de una aguja de doble extremo. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a -78°C y luego se calentó hasta RT durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta 0°C, se agregó por goteo una solución acuosa saturada de KHF_2 (5.8 mL, 4.5 M, 4.1 eq.) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT. Luego de 30 min, la solución se concentró al vacío. Los sólidos secos se trituraron con acetona caliente y se filtraron para eliminar las sales inorgánicas. El producto filtrado resultante se

concentró y el residuo sólido se trituró con Et_2O. El 3-metoxi-propil-trifluoroborato de potasio, compuesto intermedio **43**, se filtró y secó al vacío.

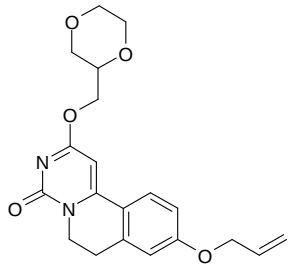
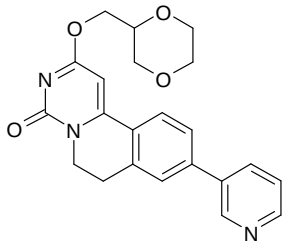
(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 3.19 - 3.13 (5 H, m), 1.38 - 1.29 (2 H, m), -0.1 - 0.19 (2 H, m)

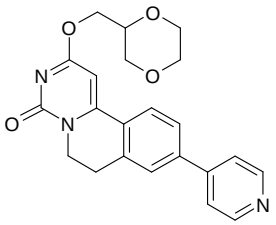
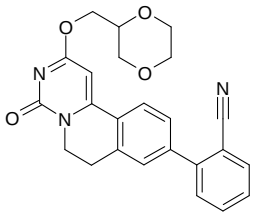
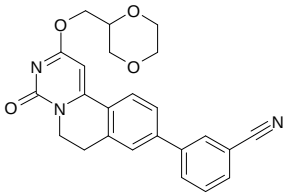
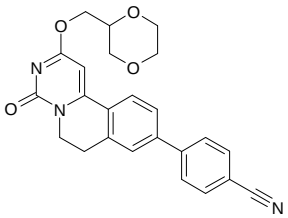
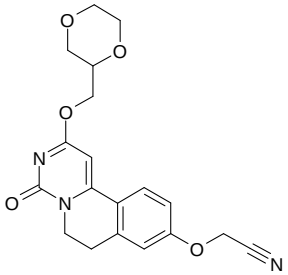
Paso 2: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

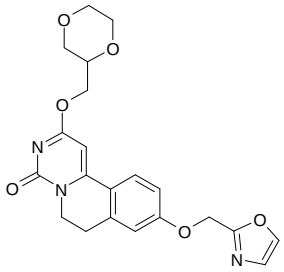
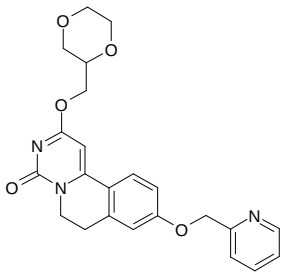
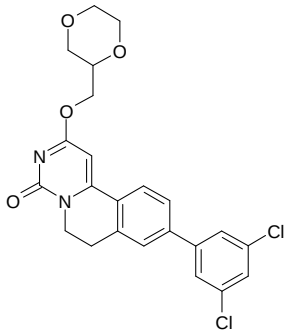
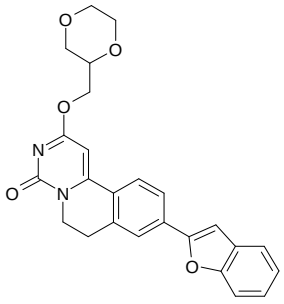
El compuesto **174** es preparado por medio del método general **E** utilizando los compuestos intermedios **9** y **43**.

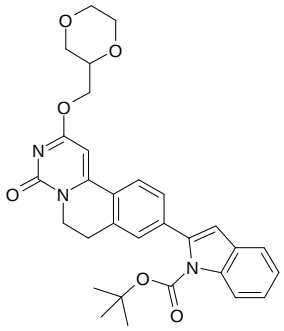
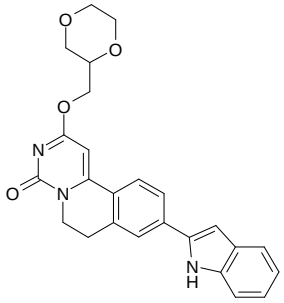
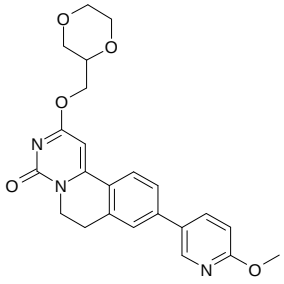
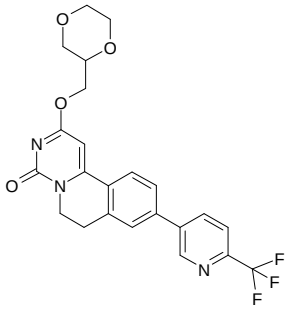
Tabla II: Datos de espectros de masas de los Compuestos de la Invención

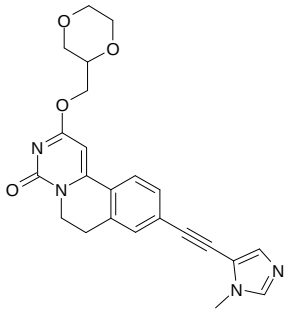
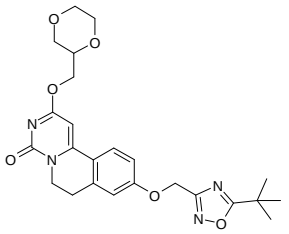
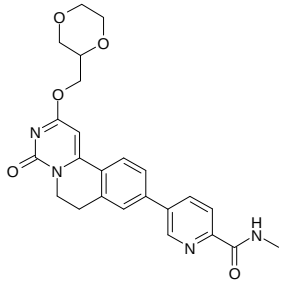
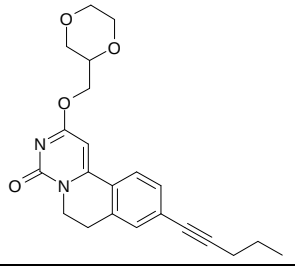
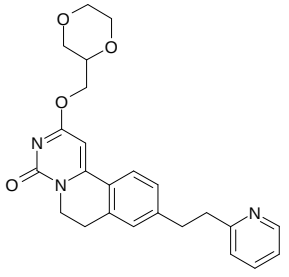
MW: Peso molecular calc: calculado obs: observado

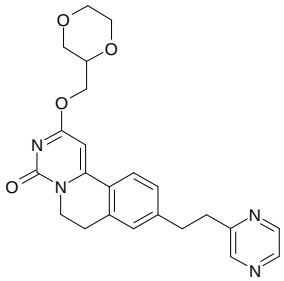
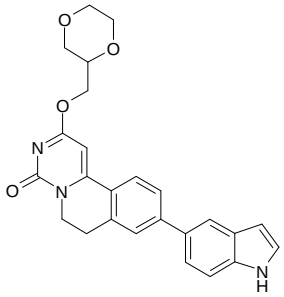
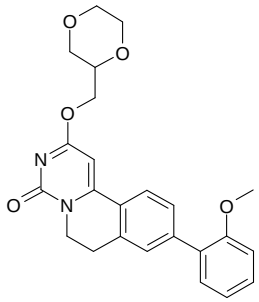
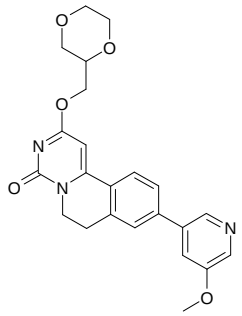
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
1		9-Aliloxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
2		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	NA

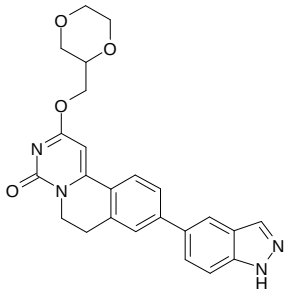
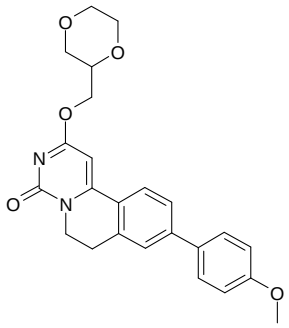
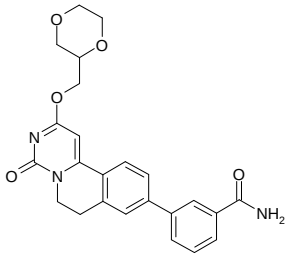
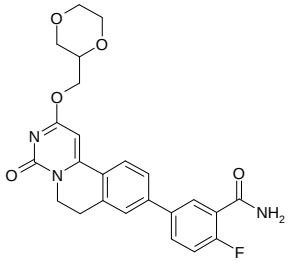
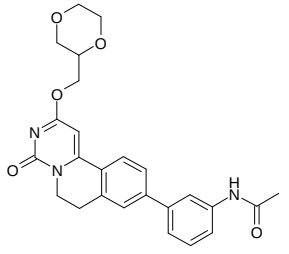
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
3		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	392
4		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
5		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
7		[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo	369	370

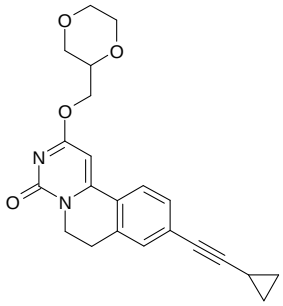
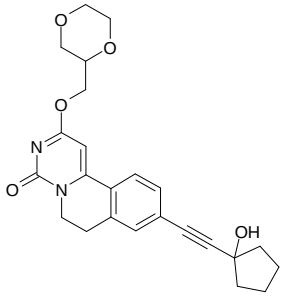
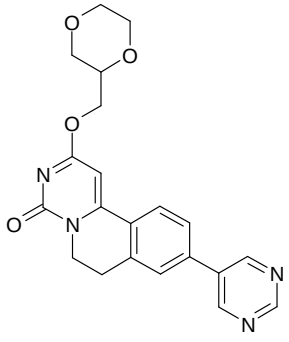
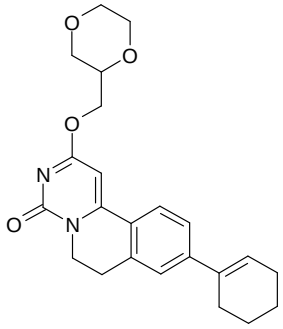
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
8		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	412
9		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
10		9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
11		9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	NA

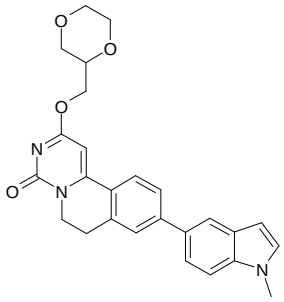
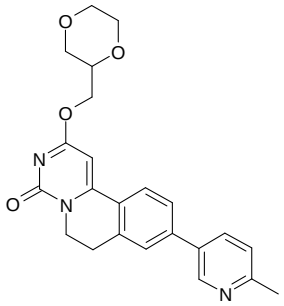
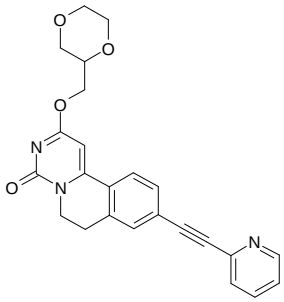
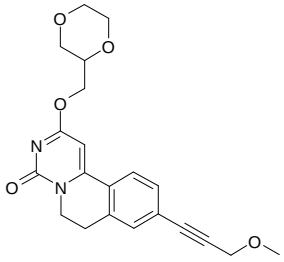
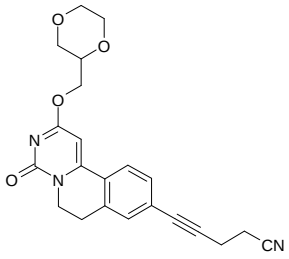
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
12		éster terc-butílico del ácido 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico	529	530
13		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
14		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
15		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	459	460

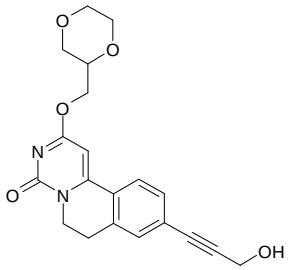
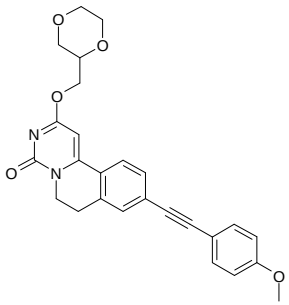
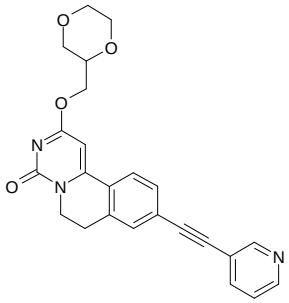
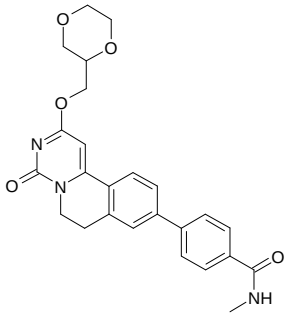
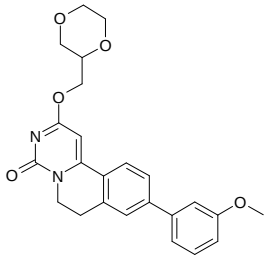
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
16		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419
17		9-(5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	468	469
18		metilamida del ácido 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carboxílico	448	449
19		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
20		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	419	420

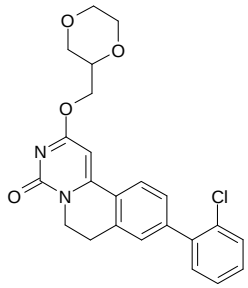
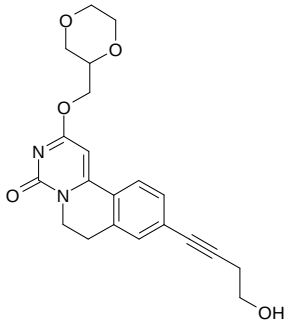
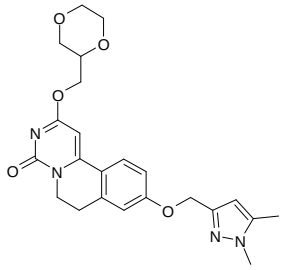
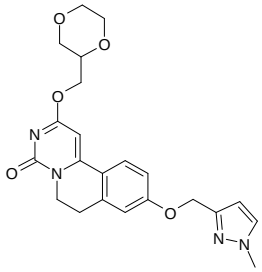
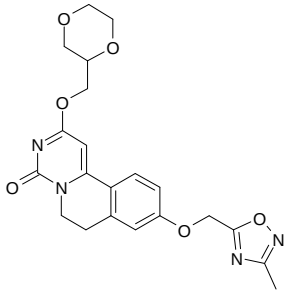
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
21		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
22		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
23		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
24		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422

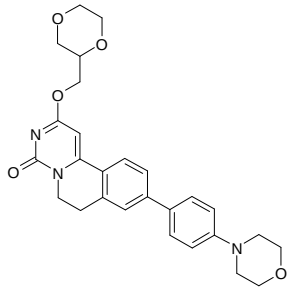
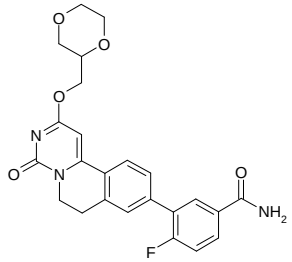
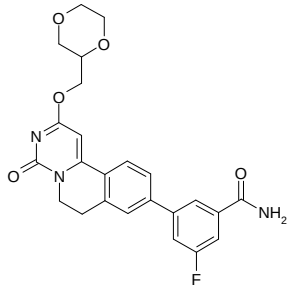
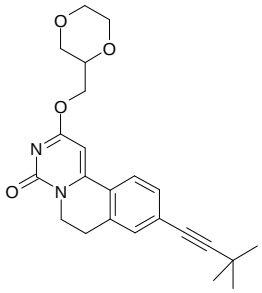
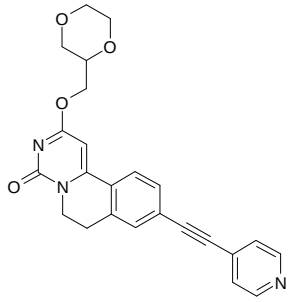
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
25		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	431
26		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
27		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida	433	434
28		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida	451	452
29		N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida	447	448

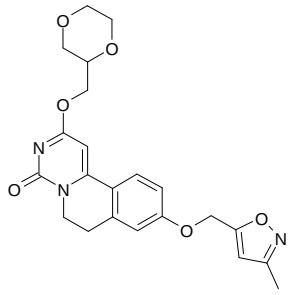
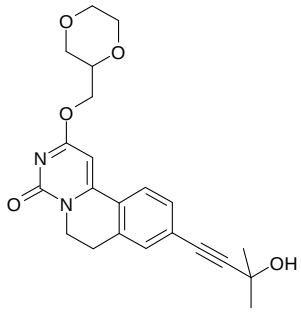
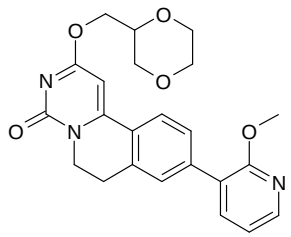
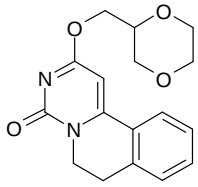
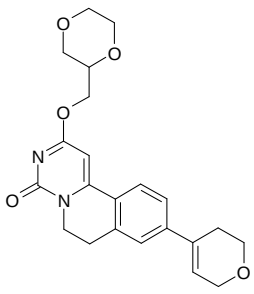
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
30		9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
31		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
32		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	392	393
33		9-Ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395

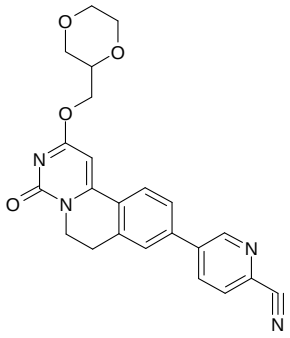
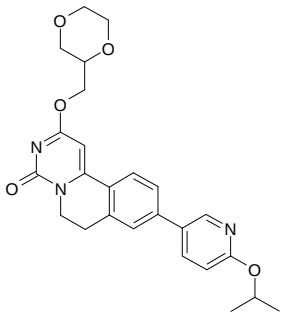
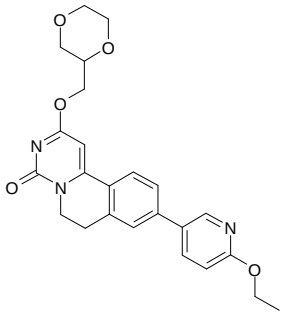
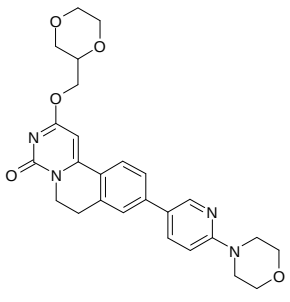
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
34		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444
35		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
36		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
37		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
38		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrilo	391	392

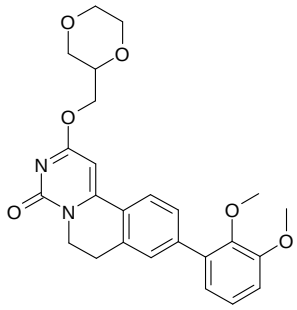
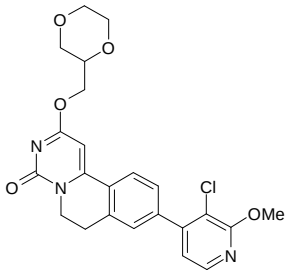
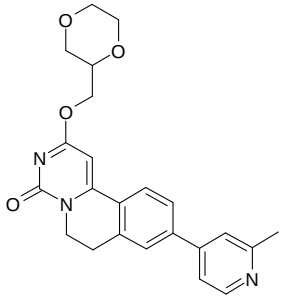
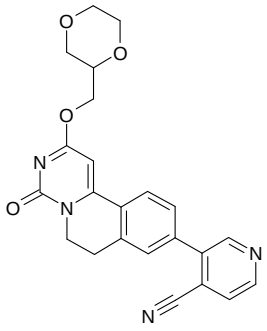
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
39		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	368	369
40		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	444	445
41		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
42		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida	447	NA
43		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421

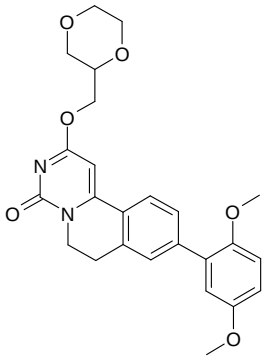
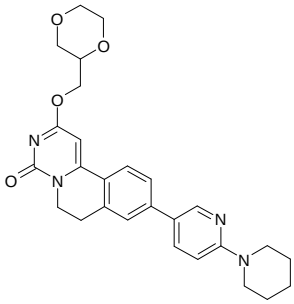
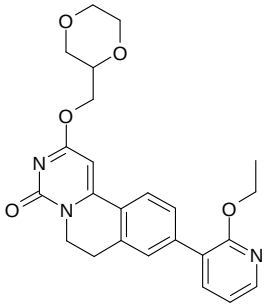
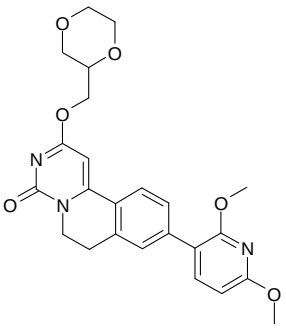
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
44		9-(2-Cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
45		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	NA
46		9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	439
47		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
48		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

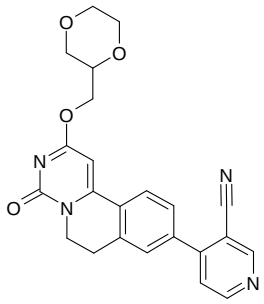
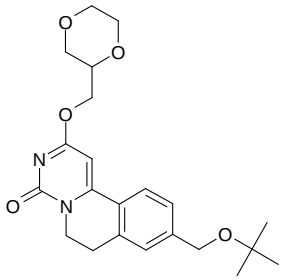
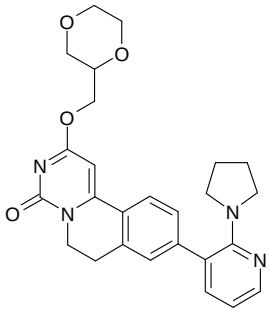
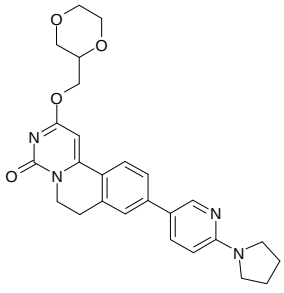
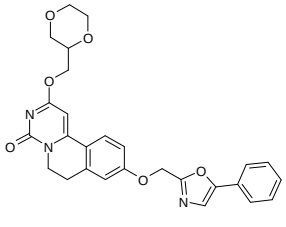
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
49		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida	451	452
52		9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
53		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416

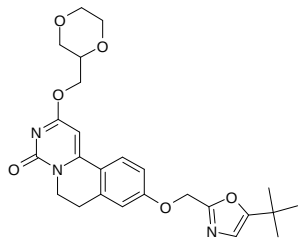
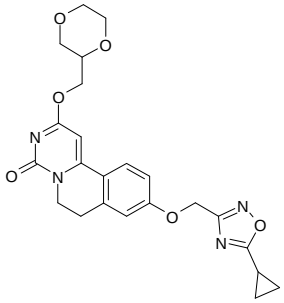
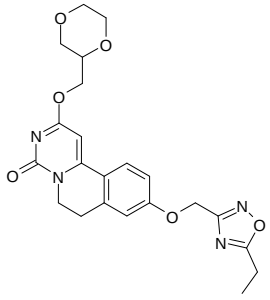
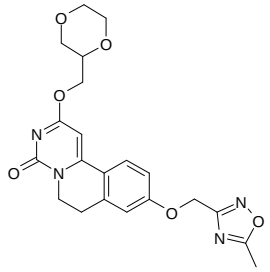
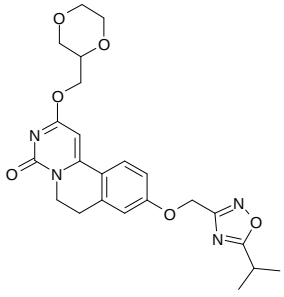
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
54		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
55		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
56		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
57		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	314	NA
58		9-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397

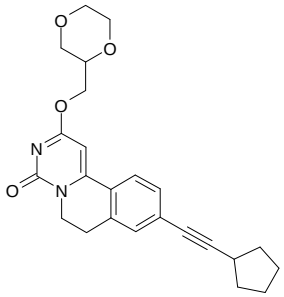
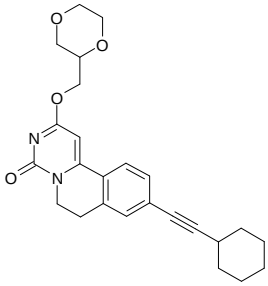
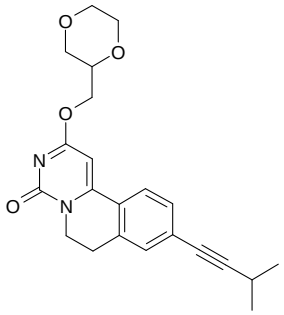
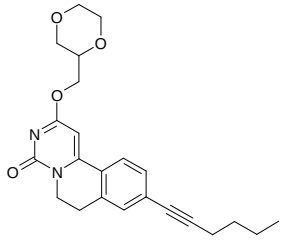
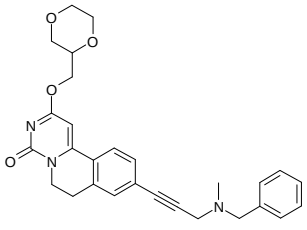
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
59		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo	416	417
60		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450
61		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
62		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	476	477

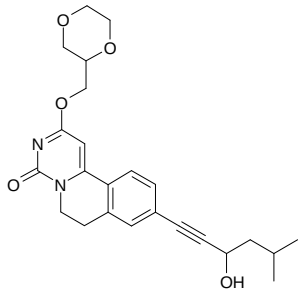
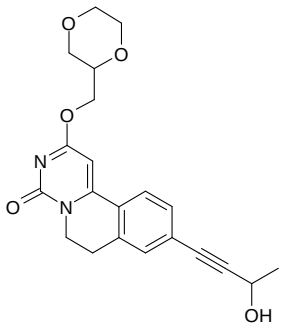
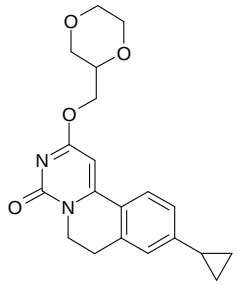
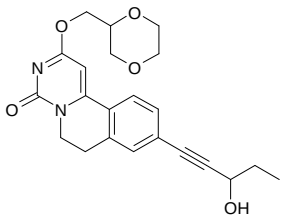
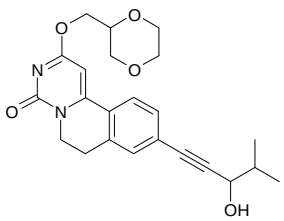
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
63		9-(2,3-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
64		9-(3-Cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	455	456
65		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
66		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo	416	417

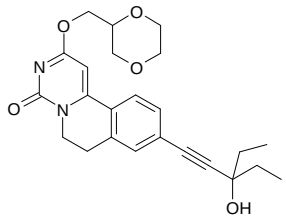
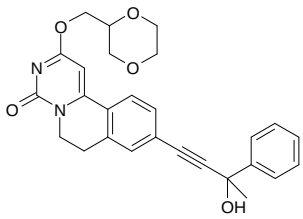
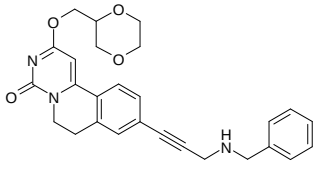
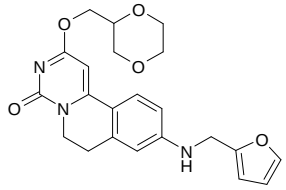
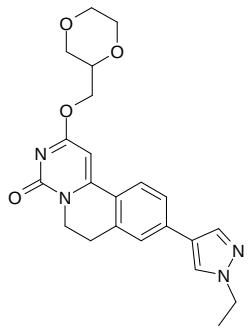
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
67		9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
68		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	474	475
69		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
70		9-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	451	452

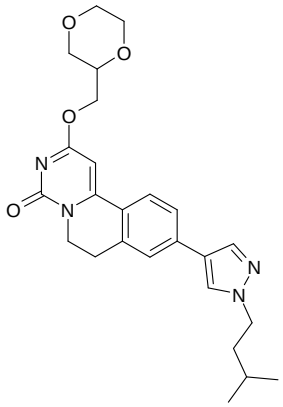
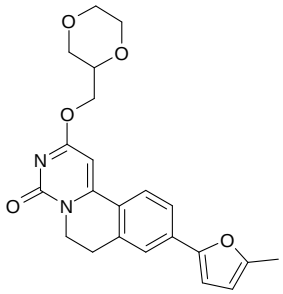
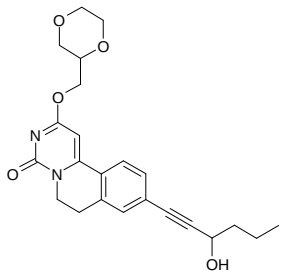
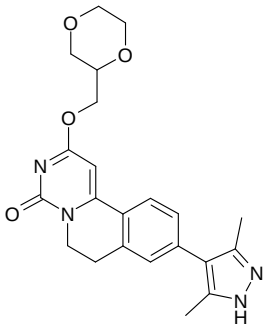
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
71		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrilo	416	417
72		9-terc-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
73		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
74		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
75		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	487	488

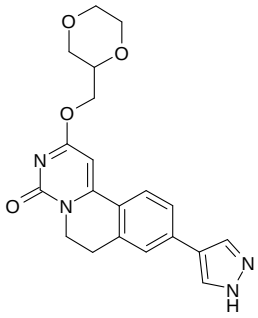
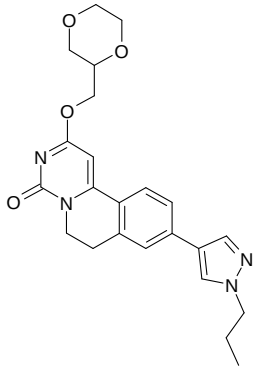
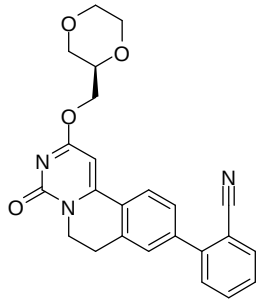
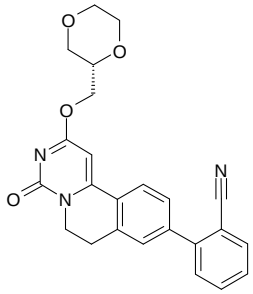
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
76		9-(5-terc-Butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	467	NA
77		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453
78		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
79		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
80		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	454	455

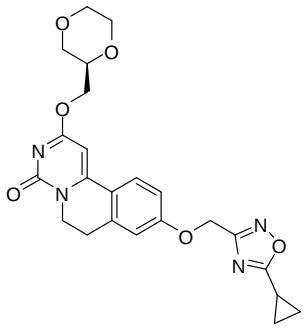
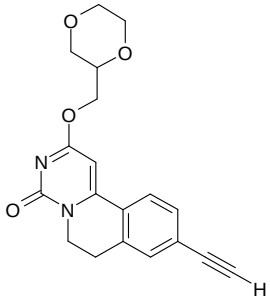
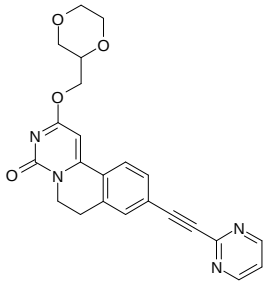
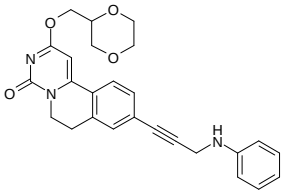
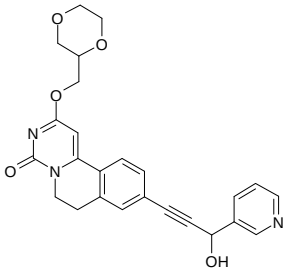
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
81		9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	406	407
82		9-Ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
83		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
84		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
85		9-[3-(Bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	471	472

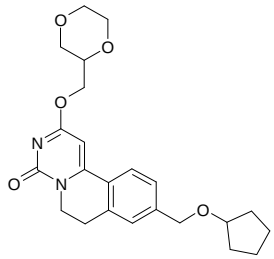
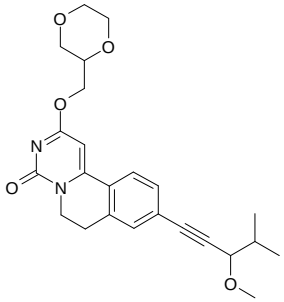
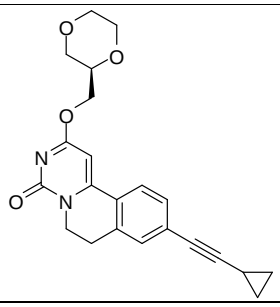
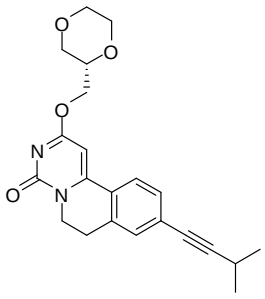
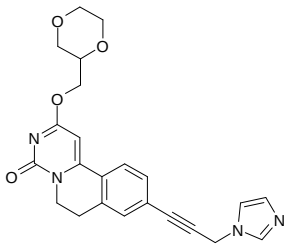
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
86		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
87		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
88		9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	354	355
89		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
90		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411

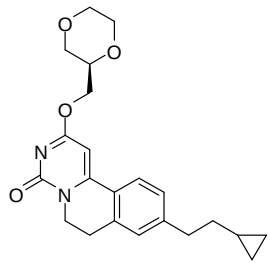
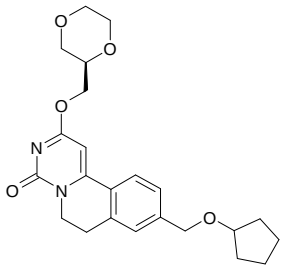
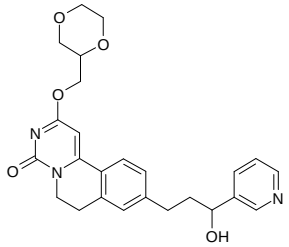
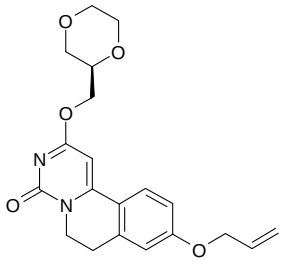
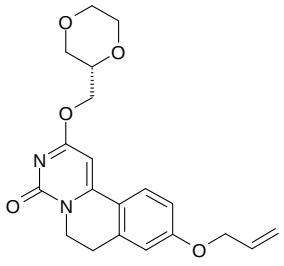
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
91		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
92		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
93		9-(3-Bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	457	458
94		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	409	410
95		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	408	409

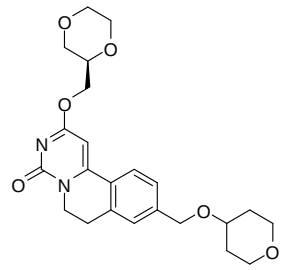
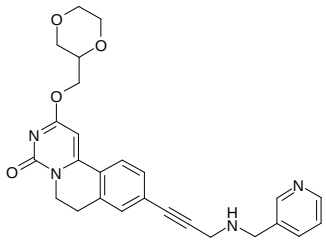
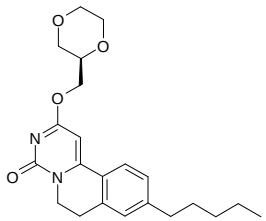
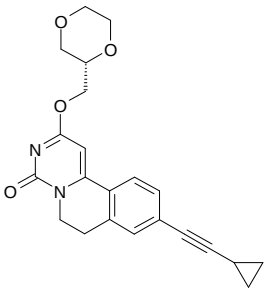
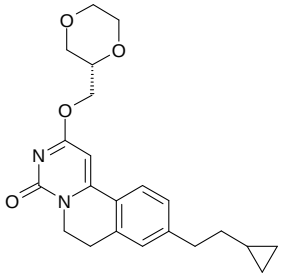
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
96		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
97		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
98		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411
99		9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	408	409

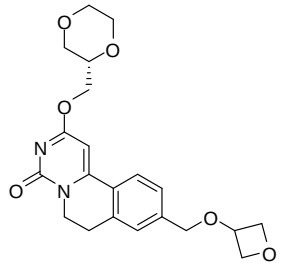
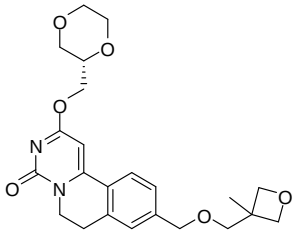
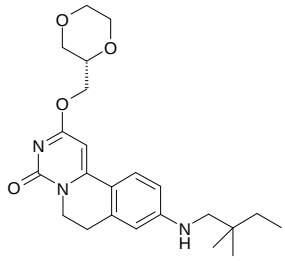
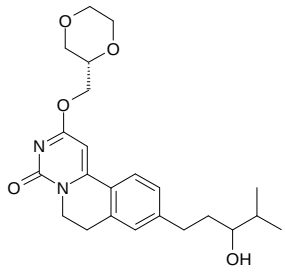
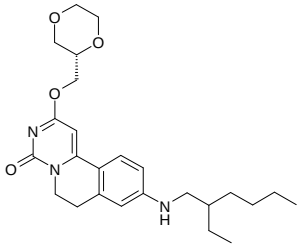
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
100		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
101		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo	415	416

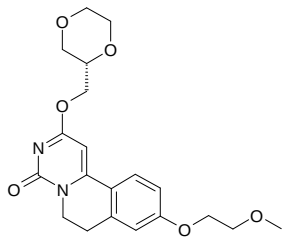
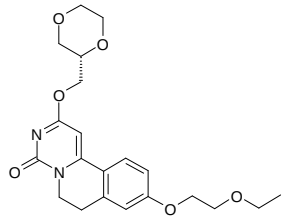
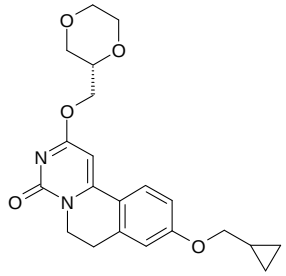
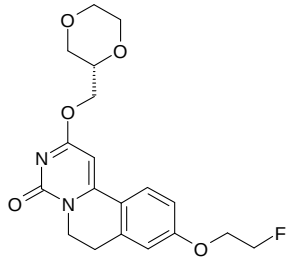
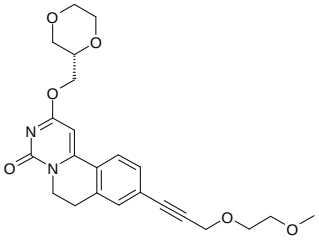
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
104		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453
105		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	338	331
106		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
107		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444
108		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	445	446

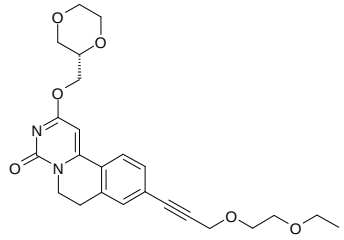
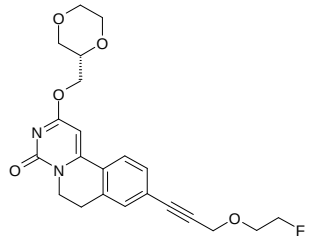
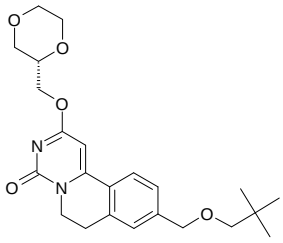
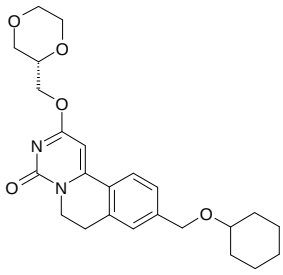
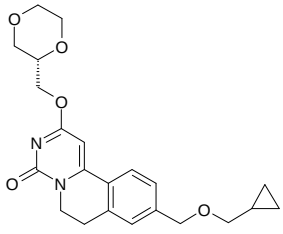
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
109		9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
110		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
111		9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
113		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419

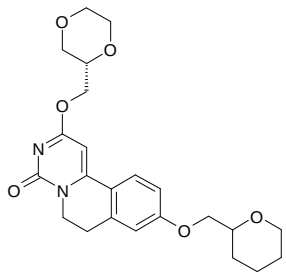
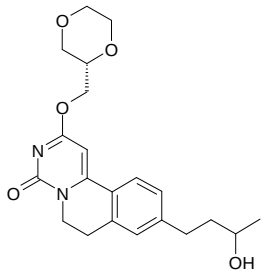
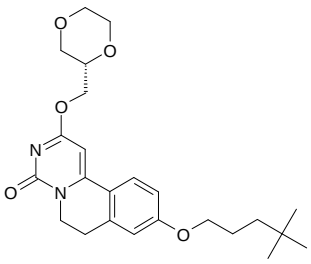
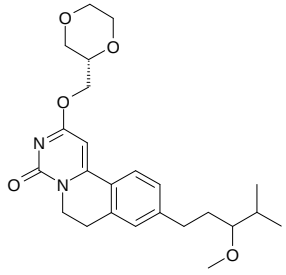
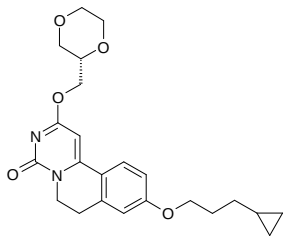
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
114		9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
115		9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
116		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450
117		9-Aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
118		9-Aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371

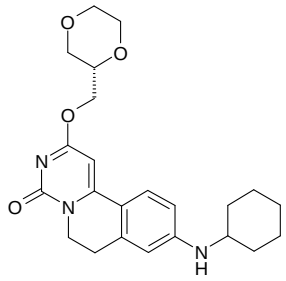
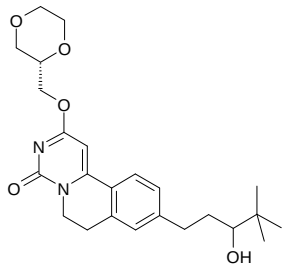
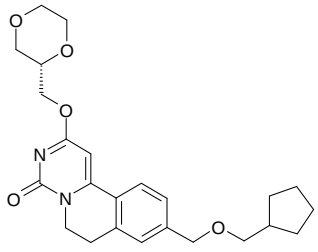
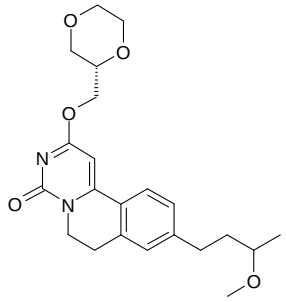
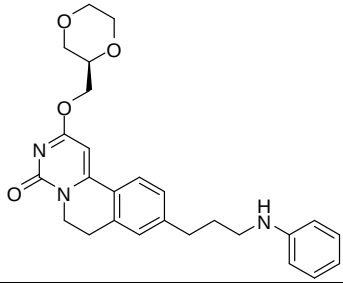
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
119		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
120		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385
122		9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
123		9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383

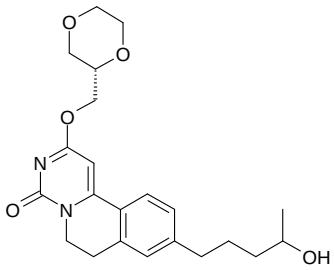
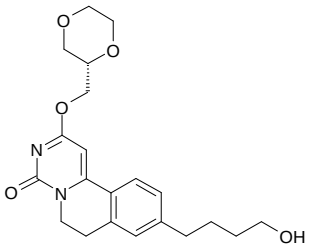
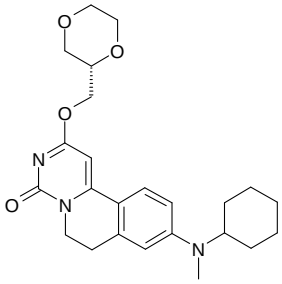
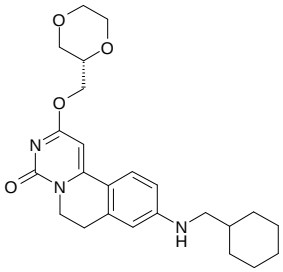
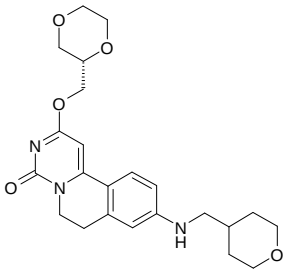
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
124		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
126		9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
128		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	441	442

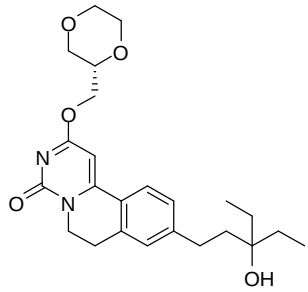
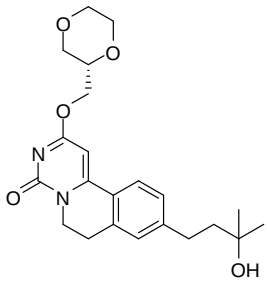
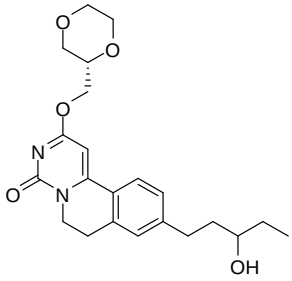
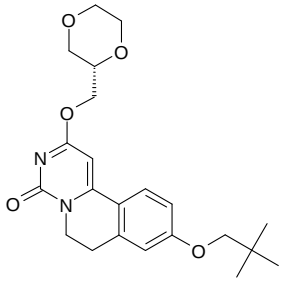
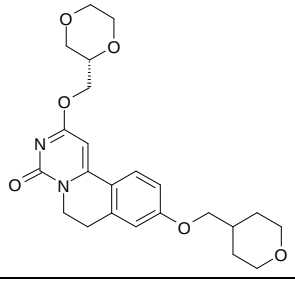
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
129		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	402	403
131		9-Ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

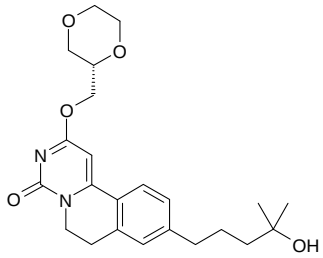
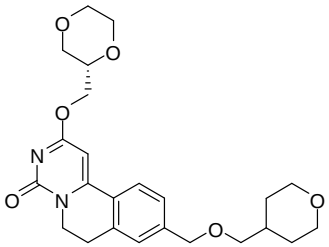
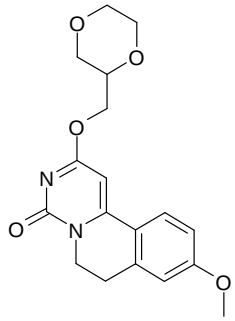
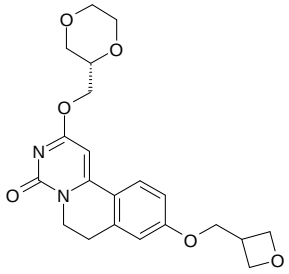
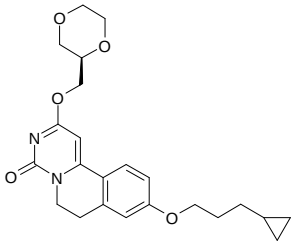
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
134		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
136		9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
137		9-Ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
138		9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	398	399

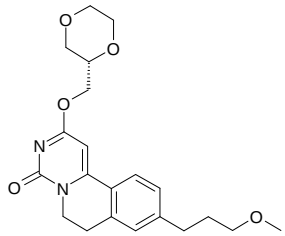
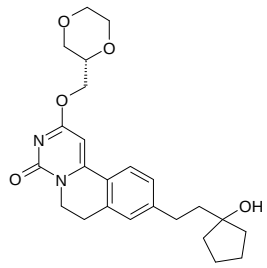
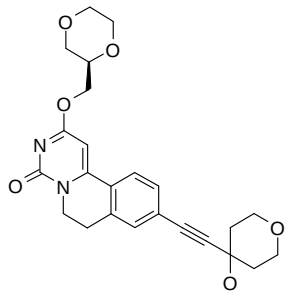
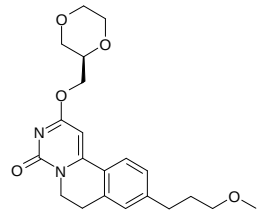
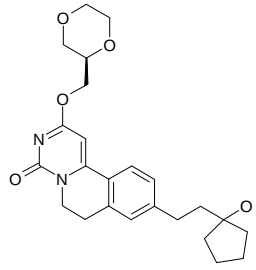
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
139		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
141		9-(4,4-Dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
143		9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413

Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
145		9-Ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
147		9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	447	448

Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
150		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
152		9-(Ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
153		9-(Ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	427	428

Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
155		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
158		9-(2,2-Dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429

Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
160		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	442	443
162		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
164		9-(3-Ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413

Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
165		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

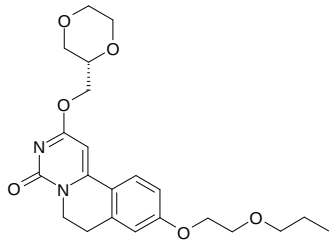
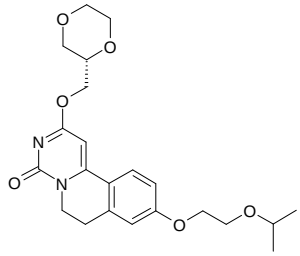
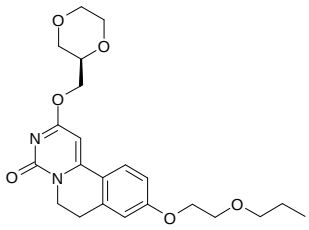
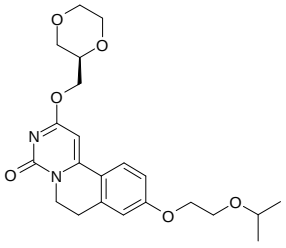
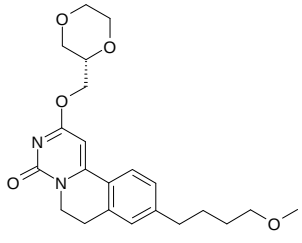
Comp #	Estructuras	Nombre	MW (calc)	MW (obsd)
170		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
173		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

Tabla III: Datos de NMR de los Compuestos de la Invención

Comp #	Datos de NMR (δ)
1	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 6.89 (1 H, dd), 6.78 (1 H, d), 6.26 (1 H, s), 6.13 - 5.94 (1 H, m), 5.48 - 5.24 (2 H, m), 4.59 (2 H, dt), 4.48 - 4.30 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.10 - 4.02 (1 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.89 - 3.57 (4 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.95 (2 H, t)
2	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.67 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd), 6.43 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.49 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)
3	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (2 H, br. s.), 7.86 (1 H, d), 7.76 - 7.46 (4 H, m), 6.48 (1 H, br. s.), 4.60 - 4.36 (2 H, m), 4.30 (2 H, br. s.), 4.04 (1 H, br. s.), 3.94 - 3.67 (5 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.15 (2 H, br. s)
4	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 - 7.94 (2 H, m), 7.78 - 7.71 (1 H, m), 7.67 - 7.53 (4 H, m), 6.48 (1 H, s), 4.53 - 4.43 (2 H, m), 4.34 - 4.27 (2 H, m), 4.07 - 4.01 (1 H, m), 3.93 - 3.67 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.14 (2 H, t)
5	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 (1 H, d), 7.87- 7.79(2 H, m), 7.73 - 7.69 (1 H, m), 7.65 - 7.56 (2 H, m), 7.52 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.06 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
6	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 - 7.68 (5 H, m), 7.61 (1 H, dd), 7.54 (1 H, d), 6.44 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
7	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.31 (1 H, s), 4.86 (2 H, s), 4.51 - 4.34 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.58 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 (2 H, t)
8	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (1 H, d), 7.68 - 7.60 (1 H, m), 7.18 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.23 (2 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
9	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (1 H, d), 7.75 (1 H, td), 7.64 (1 H, d), 7.50 (1 H, d), 7.29 - 7.24 (1 H, m), 6.99 (1 H, dd), 6.89 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.29 (2 H, d), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t)
10	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.49 (3 H, d), 7.40 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (5 H, m), 3.50 (1 H, t), 3.09 (2 H, t)
11	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (1 H, d), 7.83 - 7.76 (2 H, m), 7.64 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.41 - 7.32 (1 H, m), 7.31 - 7.23 (3 H, m), 7.18 (1 H, s), 6.43 (1 H, s), 4.46 (2 H, br. s.), 4.27 (2 H, t), 4.06 - 3.96 (1 H, m), 3.97 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 3.11 (2 H, t)
12	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.20 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 7.47 (1 H, dd), 7.42 - 7.35 (2 H, m), 7.336 - 7.26 (1 H, m), 6.68 (1 H, s), 6.44 (1 H, s), 4.54 - 4.40 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.08 - 3.96 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t), 1.42 (9 H, s)
13	(^{1}H DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (1 H, d), 7.95 - 7.86 (2 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.43 (1 H, d), 7.15 (1 H, t), 7.10 (1 H, d), 6.71 (1 H, s), 4.31 - 4.25 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.92 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.71 - 3.57 (2 H, m), 3.55 - 3.46 (1 H, m), 3.40 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
14	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (1 H, d), 7.84 (1 H, dd), 7.79 (1 H, d), 7.56 (1 H, dd), 7.50 - 7.46 (1 H, m), 6.87 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.30 - 4.19 (2 H, m), 4.04 - 3.98 (4 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
15	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.97 (1 H, d), 8.09 (1 H, dd), 7.83 (2 H, dd), 7.63 (1 H, dd), 7.55 (1 H, s), 6.44 (1 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 3.99 (1 H, tt), 3.91 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
16	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (1 H, d), 7.57 - 7.50 (2 H, m), 7.48 - 7.45 (1 H, m), 7.42 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.28 - 4.23 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.06 (2 H, t)
17	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.03 (1 H, dd), 6.94 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.50 - 4.33 (2 H, m), 4.27 - 4.14 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t), 1.47 (9 H, s)
18	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (1 H, d), 8.32 (1 H, d), 8.16 - 7.96 (2 H, m), 7.85 (1 H, d), 7.65 (1 H, dd), 7.57 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.56 - 4.37 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.01 (1 H, qd), 3.93 - 3.60 (5 H, m), 3.58 - 3.44 (1 H, m), 3.20 - 3.02 (5 H, m)
19	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.36 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.28 - 4.18 (2 H, m), 4.01 (1 H, m), 3.92 - 3.66 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t), 2.45 (2 H, t), 1.68 (2 H, sxt), 1.09 (3 H, t)
20	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.58 (1 H, dd), 7.66 - 7.56 (2 H, m), 7.22 (1 H, dd), 7.19 - 7.09 (3 H, m), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.14 (4 H, s), 2.98 (2 H, t)
21	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (1 H, dd), 8.44 (2 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.22 (1 H, dd), 7.15 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.53 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.07 - 3.95 (1 H, m), 3.93 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.17 (4 H, s), 2.99 (2 H, t)
22	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, s), 7.79 - 7.67 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.58 - 7.47 (2 H, m), 7.33 (1 H, t), 6.67 (1 H, br. s.), 6.43 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.04 (1 H, td), 3.97 - 3.65 (5 H, m), 3.61 - 3.48 (1 H, m), 3.11 (2 H, t)
23	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.50 (1 H, s), 7.45 - 7.32 (2 H, m), 7.13 - 7.01 (2 H, m), 6.43 (1 H, s), 4.45 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.63 (8 H, m), 3.52 (1 H, t), 3.08 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
24	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.56 - 8.45 (1 H, m), 8.38 (1 H, d), 7.83 (1 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.42 (1 H, t), 6.45 (1 H, s), 4.54 - 4.36 (2 H, m), 4.31 - 4.23 (2 H, m), 4.05 - 3.96 (4 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
25	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (1 H, d), 8.01 (1 H, s), 7.78 (1 H, d), 7.72 - 7.60 (3 H, m), 7.57 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.38 (2 H, m), 4.32 - 4.24 (2 H, m), 4.01 (1 H, qd), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
26	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (1 H, d), 7.57 (3 H, d), 7.48 (1 H, s), 7.01 (2 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 3.99 (1 H, dd), 3.92 - 3.60 (8 H, m), 3.50 (1 H, t), 3.06 (2 H, t)
27	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (1 H, s), 7.84 (3 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.64 - 7.55 (2 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.57 - 4.39 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.09 - 3.98 (1 H, m), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
28	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (1 H, dd), 7.88 - 7.74 (2 H, m), 7.65 (1 H, d), 7.58 (1 H, s), 7.36 - 7.25 (1 H, m), 6.46 (1 H, s), 4.57 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.03 (1 H, td), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.12 (2 H, t)
29	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.80 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.56 (1 H, s), 7.50 - 7.32 (3 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.11 - 3.97 (1 H, m), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.11 (2 H, t), 2.26 (5 H, s)
30	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.33 (1 H, s), 6.41 - 6.34 (1 H, m), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.29 - 4.18 (1 H, m), 4.06 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.56 - 1.45 (1 H, m), 1.01 - 0.83 (4 H, m)
31	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.39 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.53 - 4.38 (2 H, m), 4.31 - 4.17(2 H, m), 4.02 (1 H, dd), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 - 2.96 (2 H, m), 2.18 - 1.75 (7 H, m), 1.29 (1 H, s)

Comp #	Datos de NMR (δ)
32	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 9.32 (1 H, s), 9.04 (2 H, s), 7.90 (1 H, d), 7.66 (1 H, dd), 7.58 (1 H, s), 6.48 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.37 - 4.27 (2 H, m), 4.11 - 3.99 (1 H, m), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.17 (2 H, t)
33	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.32 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.31 (1 H, t), 4.54 - 4.38 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, t), 3.03 (2 H, t), 2.45 (2 H, d), 2.29 (2 H, dd), 1.91 - 1.58 (4 H, m)
34	(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (1 H, d), 7.97 (1 H, s), 7.78 - 7.72 (2 H, m), 7.62 - 7.53 (2 H, m), 7.39 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 6.52 (1 H, d), 4.33 - 4.24 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.91 - 3.76 (5 H, m), 3.71 - 3.58 (2 H, m), 3.55 - 3.47 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.29 (1 H, s), 3.10 (2 H, t)
35	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.84 (1 H, d), 7.96 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 7.64 (1 H, dd), 7.56 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.47 (1 H, s), 4.55 - 4.40 (2 H, m), 4.37 - 4.23 (2 H, m), 4.04 (1 H, m), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.14 (2 H, t), 2.74 (3 H, s)
36	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.69 (1 H, d), 7.78 - 7.72 (2 H, m), 7.65 - 7.57 (3 H, m), 7.33 (1 H, m), 6.43 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.05 (1 H, s), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.07 (2 H, t)
37	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.47 (1 H, dd), 7.42 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.53 - 4.41 (2 H, m), 4.38 (2 H, s), 4.24 (2 H, t), 4.07 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.55 - 3.33 (4 H, m), 3.03 (2 H, t)
38	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.39 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.26 - 4.20 (2 H, m), 4.04 - 3.98 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 2.90 - 2.83 (2 H, m), 2.75 - 2.68 (2 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
39	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.42 (1 H, dd), 7.37 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 (2 H, s), 4.48 - 4.378 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.03 - 3.96 (1 H, m), 3.89 - 3.64 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t)
40	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.50 - 7.44 (3 H, m), 7.41 (1 H, s), 6.94 - 6.84 (2 H, m), 6.35 (1 H, s), 4.45 - 4.36 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.04 - 3.91 (1 H, m), 3.87 - 3.62 (8 H, m), 3.48 (1 H, dd),7.81 (1 H, d), 7.59 - 7.48 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.41 - 7.33 (3 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.54 - 4.42 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
41	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (1 H, d), 8.59 (1 H, dd), 7.83 (1 H, dt), 7.71 (1 H, d), 7.54 (1 H, dd), 7.49 (1 H, s), 7.39 - 7.25 (1 H, m), 6.40 (1 H, s), 4.51 - 4.33 (2 H, m), 4.30 - 4.16 (2 H, m), 4.07 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t)
42	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 (2 H, d), 7.78 (1 H, d), 7.72 - 7.59 (3 H, m), 7.54 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.49 - 4.35(2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.16 - 2.97 (5 H, m)
43	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.81 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.55 (1 H, br. s.), 7.50 - 7.37 (1 H, m), 7.24 (1 H, d), 7.18 (1 H, br. s.), 7.00 (1 H, d), 6.46 (1 H, br. s.), 4.47 (2 H, d), 4.30 (2 H, br. s.), 4.04 (1 H, br. s.), 3.98 - 3.66 (7 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.12 (2 H, br. s.), 1.83 (1 H, br. s)
44	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.81 (1 H, d), 7.59 - 7.48 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.41 - 7.33 (3 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.54 - 4.42 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
45	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (1 H, d), 7.39 (1 H, d), 7.34 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.51 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 3.99 (1 H, td), 3.91 - 3.59 (7 H, m), 3.50 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.74 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
46	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 6.30 (1 H, s), 6.13 (1 H, s), 5.09 (2 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (8 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 2.99 (2 H, t), 2.30 (3 H, s)
47	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (1 H, d), 7.37 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.33 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.12 (2 H, s), 4.47 - 4.34 (2 H, m), 4.23 - 4.143 (2 H, m), 4.02 - 3.89 (4 H, m), 3.88 - 3.59 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.96 (2 H, t)
48	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 6.99 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.33 (2 H, s), 4.47 - 4.35 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t), 2.45 (3 H, s)
49	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (1 H, d), 7.66 - 7.57 (3 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.04 (2 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.55 - 4.40 (2 H, m), 4.35 - 4.24 (2 H, m), 4.04 (1 H, dd), 3.97 - 3.66 (9 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.32 - 3.20 (4 H, m), 3.10 (2 H, s)
50	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (1 H, dd), 7.92 - 7.78 (2 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.56 (1 H, s), 7.36 - 7.24 (1 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.55 - 4.38 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.13 - 3.99 (1 H, m), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.11 (2 H, t)
51	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (1 H, t), 7.80 (1 H, d), 7.67 - 7.54 (3 H, m), 7.54 - 7.45 (1 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.52 - 4.35 (2 H, m), 4.31 - 4.19 (2 H, m), 4.09 - 3.96 (1 H, m), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.58 - 3.46 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)
52	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, d), 6.38 (1 H, s), 4.52 - 4.39 (2 H, m), 4.26 - 4.16 (2 H, m), 4.04 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.36 (9 H, s)
53	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.72 - 8.64 (2 H, m), 7.75 (1 H, d), 7.59 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.48 - 7.42 (2 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.55 - 4.39 (2 H, m), 4.34 - 4.22 (2 H, m), 4.03 (1 H, dd), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
54	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 6.98 (1 H, dd), 6.89 (1 H, d), 6.31 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.29 - 4.18 (2 H, m), 4.07 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.06 - 2.96 (2 H, m), 2.35 (3 H, s)
55	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.39 - 7.35 (1 H, m), 7.32 (1 H, d), 6.33 (1 H, s), 4.45 - 4.35 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 3.97 (1 H, m), 3.87 - 3.60 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.95 (2 H, t), 1.62 (6 H, s)
56	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 7.67 (1 H, dd), 7.61 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd), 6.45 (1 H, s), 4.52 - 4.41 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.02 (4 H, s), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
58	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (1 H, d), 7.43 (1 H, dd), 7.33 (1 H, d), 6.39 (1 H, s), 6.31 (1 H, dt), 4.53 - 4.34 (4 H, m), 4.31 - 4.19 (2 H, m), 4.06 - 3.94 (3 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.62 - 2.50 (2 H, m)
59	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 9.02 (1 H, d), 8.09 (1 H, dd), 7.97 - 7.80 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd), 7.59 (1 H, d), 6.48 (1 H, s), 4.56 - 4.38 (2 H, m), 4.36 - 4.25 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.95 - 3.63 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.16 (2 H, t)
60	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (1 H, d), 7.86 - 7.74 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd), 7.47 (1 H, d), 6.80 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 5.44 - 5.31 (1 H, m), 4.53 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.92 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.09 (2 H, t), 1.40 (6 H, d)
61	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (1 H, d), 7.84 (1 H, dd), 7.79 (1 H, d), 7.57 (1 H, dd), 7.48 (1 H, d), 6.85 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.54 - 4.37 (4 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.02 (1 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t), 1.45 (3 H, t)
62	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (1 H, d), 7.85 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd), 7.47 (1 H, d), 6.75 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.38 (2 H, m), 4.32 - 4.22 (2 H, m), 4.06 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.58 (13 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.09 (2 H, s)

Comp #	Datos de NMR (δ)
63	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (1 H, d), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, d), 7.21 - 7.12 (1 H, m), 6.99 (2 H, ddd), 6.45 (1 H, s), 4.53 - 4.40 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.06 - 3.98 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.92 - 3.63 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
64	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.45 - 7.40 (1 H, m), 6.91 (1 H, d), 6.46 (1 H, s), 4.54 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.11 (2 H, s), 4.07 - 3.98 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (4 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
65	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 7.67 (1 H, dd), 7.59 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd), 6.46 (1 H, s), 4.54 - 4.38 (2 H, m), 4.33 - 4.24 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.63 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t), 2.68 (3 H, s)
66	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.88 (1 H, s), 8.82 (1 H, d), 7.88 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.61 (1 H, dd), 7.53 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.49 - 4.38 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.00 (1 H, ddt), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
67	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (1 H, d), 7.58 (1 H, dd), 7.50 (1 H, s), 6.88 - 7.03 (3 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.03 (1 H, m), 3.95 - 3.63 (11 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
68	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (1 H, d), 7.74 (2 H, td), 7.55 (1 H, dd), 7.45 (1 H, s), 6.75 (1 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.56 - 4.38 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.58 (9 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t), 1.70 (6 H, br. s)
69	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 7.66 (2 H, ddd), 7.56 (1 H, s), 7.01 (1 H, dd), 6.45 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (4 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.03 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.09 (2 H, t), 1.42 (3 H, t)
70	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, d), 6.47 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.33 - 4.23 (2 H, m), 4.03 (6 H, d), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.59 - 3.48 (2 H, m), 3.08 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
71	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (1 H, s), 8.87 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.56 (1 H, s), 7.52 - 7.48 (1 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, ddt), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.54 - 3.44 (1 H, m), 3.12 (2 H, t)
72	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.48 (2 H, s), 4.46 - 4.34 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.54 - 3.42 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.30 (9 H, s)
73	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 7.38 (2 H, ddd), 7.29 (1 H, d), 6.72 (1 H, dd), 6.40 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.18 - 3.08 (4 H, m), 3.04 (2 H, t), 1.82 - 1.72 (4 H, m)
74	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.51 (1 H, d), 7.75 (2 H, td), 7.56 (1 H, dd), 7.46 (1 H, s), 6.48 (1 H, d), 6.41 (1 H, s), 4.56 - 4.37 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.95 - 3.63 (5 H, m), 3.61 - 3.45 (5 H, m), 3.09 (2 H, t), 2.14 - 1.99 (4 H, m)
75	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.57 (2 H, m), 7.47 - 7.20 (5 H, m), 7.05 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.26 (2 H, s), 4.47 - 4.32 (2 H, m), 4.23 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.56 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t)
76	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.05 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 6.75 (1 H, s), 6.31 (1 H, s), 5.18 (2 H, s), 4.53 - 4.34 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.92 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.32 (9 H, s)
77	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.91 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.17 (2 H, s), 4.47 - 4.32 (2 H, m), 4.23 - 4.14 (2 H, m), 3.96 (1 H, qd), 3.89 - 3.58 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t), 2.29 - 2.17 (1 H, m), 1.30 - 1.24(4 H, m)
78	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.01 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.47 - 4.30 (2 H, m), 4.24 - 4.13 (2 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.90 - 3.580 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 3.02 - 2.85 (4 H, m), 1.41 (3 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
79	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.05 (1 H, dd), 6.95 (1 H, d), 6.32 (1 H, s), 5.26 (2 H, s), 4.52- 4.37 (2 H, m), 4.28 - 4.20 (2 H, m), 4.06 - 3.96 (1 H, m), 3.94 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 2.67 (3 H, s)
80	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 3.26 (1 H, dt), 2.99 (2 H, t), 1.43 (6 H, d)
81	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.34 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.53 - 4.37 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.58 - 3.46 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 2.88 (1 H, m), 2.13 - 1.97 (2 H, m), 1.90 - 1.56 (6 H, m)
82	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.41 (1 H, d), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 2.71 - 2.58 (1 H, m), 1.99 - 1.31 (10 H, m)
83	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.49 - 4.40 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 2.88 - 2.78 (1 H, m), 1.31 (6 H, d)
84	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 - 4.38 (2 H, m), 4.26 - 4.18 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 2.47 (2 H, t), 1.70 - 1.45 (4 H, m), 0.99 (3 H, t)
85	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.41 - 7.31 (5 H, m), 7.27 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.49 - 4.34 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (7 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.52 - 3.45 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 2.42 (3 H, s)
86	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.42 (1 H, dd), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.70 - 4.65 (1 H, m), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.00-3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.93 - 1.65 (4 H, m), 1.00 - 0.97 (6 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
87	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.80 - 4.77 (1 H, m), 4.46 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.01-3.97 (1 H, m), 3.89 - 3.65 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.99 (1 H, d), 1.57 (3 H, d)
88	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.07 (1 H, d), 6.99 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.38 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 2.07 - 1.86 (1 H, m), 1.15 - 1.06 (2 H, m), 0.85 - 0.78 (2 H, m)
89	(^{1}H, DMSO-*d6*) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.46 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.53 (1 H, d), 4.43 - 4.41 (1 H, m), 4.26 - 4.25 (2 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.87 - 3.40 (7 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.67 - 1.65 (2 H, m), 0.98 (3 H, t)
90	(^{1}H, DMSO-*d6*) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.46 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.53 (1 H, d), 4.28 - 4.25 (3 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.85 - 3.38 (7 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.85 - 1.80 (1 H, m), 0.98 (6 H, t)
91	(^{1}H, DMSO-*d6*) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.44 (1 H, s), 7.38 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.27 (1 H, S), 4.26 - 4.25 (2 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.86 - 3.74 (3 H, m), 3.67 - 3.60 (2 H, m) 3.52 - 3.46 (1 H, m), 3.37 - 3.35 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.66 - 1.62 (4 H, m), 0.99 (6 H, t)
92	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (2 H, d), 7.66 (1 H, d), 7.47 (1 H, d), 7.43 - 7.32 (4 H, m), 6.38 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.00 - 3.98 (1 H, m), 3.97 - 3.68 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 2.53 (1 H, s), 1.88 (3 H, s)
93	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.43 - 7.29 (7 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.46 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 3.99 - 3.95 (3 H, m), 3.88 - 3.63 (7 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t)
94	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 - 7.48 (1 H, d), 7.38 (1 H, s), 6.68 - 6.55 (1 H, d), 6.49 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.20 (1 H, s), 4.60 - 4.50 (1 H, m), 4.38 - 4.30 (4 H, m), 4.22 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 -3.40 (1 H, t), 2.98 - 2.85 (2 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
95	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.70 (1 H, d), 7.51 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.330 - 4.20 (4 H, m), 4.05 - 3.96 (1 H, m), 3.87 (5 H, s), 3.51 (1 H, dd), 3.05 (2 H, t), 1.57 (4 H, t)
96	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.70 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.42 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.27 - 4.18 (4 H, m), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.86 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.05 (2 H, t), 1.88 - 1.79 (2 H, m), 1.69 - 1.59 (1 H, m), 1.00 (6 H, d)
97	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (1 H, d), 7.67 - 7.63 (2 H, m), 7.05 (1 H, d), 6.65 (1 H, s), 6.28 (1 H, dd), 4.30 - 4.23 (2 H, m), 4.04 (2 H, t), 3.89 - 3.75 (3 H, m), 3.63 (2 H, dd), 3.50 (1 H, d), 3.39 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.37 (3 H, s)
98	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.66 - 4.61 (1 H, m), 4.47 - 4.37 (2 H, t), 4.20 (2 H, t), 4.00 - 3.88 (1 H, m), 3.88 - 3.46 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.90 - 1.89 (1 H, m), 1.81 - 1.77 (2 H, m), 1.57 - 1.54 (2 H, m), 1.00 (3 H, t)
99	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (1 H, d), 7.33 - 7.28 (1 H, m), 7.22 (1 H, s), 6.41 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.29 - 4.23 (2 H, m), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.85 (5 H, m), 3.54 - 3.47 (1 H, m), 3.07 (2 H, d), 2.36 (6 H, s)
100	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (1 H, br. s.), 8.07 (1 H, br. s.), 7.99 (1 H, d), 7.64 - 7.70 (2 H, m), 6.65 (1 H, s), 4.31 - 4.22 (2 H, m), 4.05 (2 H, t), 3.90 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.70 - 3.57 (2 H, m), 3.51 - 3.50 (1 H, m), 3.55 - 3.45 (1 H, m), 3.39 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t)
101	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (1 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.44 - 7.38 (1 H, m), 6.38 (1 H, s), 4.48 - 4.348 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.15 (2 H, t), 4.04 - 3.96 (1 H, m), 3.90 - 3.64 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.02 - 1.90 (2 H, m), 0.97 (3 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
102	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 - 7.80 (2 H, m), 7.71 (1 H, dd), 7.62 - 7.45 (4 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.49 - 4.39 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.06 - 3.94 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
103	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 - 7.90 (2 H, m), 7.79 - 7.69 (1 H, m), 7.66 - 7.51 (4 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.57 - 4.41 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, t), 3.14 (2 H, t)
104	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.01 (1 H, dd), 6.91 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.18 (2 H, s), 4.47 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.15 (2 H, m), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.29 - 2.18 (1 H, m), 1.33 - 1.20 (4 H, m)
105	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, s), 7.51 - 7.46 (1 H, m), 7.45 - 7.41 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, s), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.610 (5 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.25 (1 H, s), 3.00 (2 H, s)
106	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (1 H, s), 8.88 (2 H, s), 7.72 (1 H, d), 7.60 - 7.53 (1 H, m), 7.51 (1 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.58 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t)
107	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm: 7.54 (1 H, d), 7.37 (1 H, dd), 7.32 (1 H, s), 7.26 - 7.22 (2 H, m), 6.81 (1 H, t), 6.75 (2 H, dd), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 - 4.17 (4 H, m), 4.00 - 3.91 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.97 (2 H, t)
108	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (1 H, d), 7.89 - 7.65 (3 H, m), 7.62 - 7.55 (3 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.51 - 4.38 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.22 - 3.14 (1 H, m), 3.09 (2 H, t), 1.40 (1 H, t)
110	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.60 (1 H, d), 7.50 - 7.42 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (2 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.56 - 3.45 (4 H, m), 3.05 - 3.95 (2 H, m), 2.15 - 1.95 (1 H, m), 1.15 - 1 (6 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
111	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.33 (1 H, d), 7.27 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 4.45 - 4.34 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 3.96 (1 H, qd), 3.86 - 3.60 (5 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.94 (2 H, t), 1.46 (1 H, tt), 0.94 - 0.86 (2 H, m), 0.86 - 0.79 (2 H, m)
112	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.14 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.43 - 3.35 (1 H, m), 2.98 (2 H, t), 2.95 - 2.85 (1 H, m), 2.76 - 2.64 (1 H, m), 1.84 - 1.62 (3 H, m), 0.92 (6 H, dd)
113	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.44 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 5.00 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t)
114	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45(1 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.72 (2 H, m), 1.59 - 1.49 (2 H, m), 0.77 - 0.64 (1 H, m), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.10 - 0.02 (2 H, m)
115	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.33 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 (2 H, s), 4.47 - 4.35(2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.07 - 3.93 (2 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 1.82 - 1.70 (6 H, m), 1.62 - 1.50 (2 H, m)
117	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.11 - 6.01 (1 H, m), 5.45 (1 H, dd), 5.34 (1 H, dd), 4.61 (2 H, dd), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.64 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t)
118	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.80 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 6.11 - 6.01 (1 H, m), 5.44 (1 H, m), 5.34 (1 H, dd), 4.61 (2 H, dt), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)

Comp #	Datos de NMR (δ)
119	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 7.31 (1 H, s), 6.41 - 6.38 (1 H, m), 4.61 (2 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 3.99 (3 H, dt), 3.89 - 3.60 (6 H, m), 3.53 - 3.43 (3 H, m), 3.02 (2 H, t), 2.01 - 1.94 (2 H, m), 1.74 - 1.64 (2 H, m)
120	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 8.62 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, br. s.), 7.73 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 7.29 (1 H, d), 6.36 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (3 H, m), 3.89 - 3.61 (7 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t)
121	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.10 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.49 - 4.34 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.64 (2 H, t), 1.63 (2 H, m), 1.37 - 1.29 (4 H, m), 0.94 - 0.86 (3 H, m)
122	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.59 - 1.48 (1 H, m), 0.98 - 0.81 (4 H, m)
123	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.73 (2 H, m), 1.59 - 1.50 (2 H, m), 0.71 (1 H, s), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)
124	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.82 - 4.75 (2 H, m), 4.72 - 4.64 (3 H, m), 4.49 (2 H, s), 4.48 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, dd), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t)
125	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.69 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.62 (2 H, s), 4.54 (2 H, d), 4.48 - 4.36 (4 H, m), 4.21 (2 H, t), 3.99 (1 H, ddt), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.58 (2 H, s), 3.49 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 1.36 (3 H, s)

Comp #	Datos de NMR (δ)
126	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.50 (1 H, d), 6.63 (1 H, dd), 6.48 (1 H, s), 6.21 (1 H, s), 4.47 - 4.34 (2 H, m), 4.21 - 4.14 (2 H, m), 4.01 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, s), 2.90 (2 H, t), 1.36 (2 H, dd), 0.96 (6 H, s), 0.87 (3 H, t)
127	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.14 (1 H, s), 6.34 (1 H, d), 4.46 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 3.97 (1 H, td), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.42 - 3.35 (1 H, m), 2.97 (2 H, t), 2.93 - 2.85 (2 H, m), 2.70 (1 H, m), 1.84 - 1.63 (3 H, m), 0.92 (6 H, dd)
128	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.51 (1 H, d), 6.63 (1 H, d), 6.49 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 4.46 - 4.356 (2 H, m), 4.21 - 4.11 (2 H, m), 3.97 (1 H, ddt), 3.88 - 3.62 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 3.10 (2 H, d), 2.91 (2 H, t), 1.61 (1 H, m), 1.47 - 1.26 (8 H, m), 0.97 - 0.88 (6 H, m)
129	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 6.93 (1 H, dd), 6.82 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.30 (1 H, s), 4.47 - 4.36 (2 H, m), 4.22 - 4.14 (4 H, m), 4.03 - 3.94 (1 H, m), 3.88 - 3.628 (7 H, m), 3.53 - 3.453 (4 H, m), 2.97 (2 H, t)
130	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 6.90 (1 H, dd), 6.80 (1 H, d), 6.29 - 6.24 (1 H, m), 4.46 - 4.32 (2 H, m), 4.22 - 4.12 (4 H, m), 4.01 - 3.90 (1 H, m), 3.88 - 3.54 (9 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.95 (2 H, s), 1.23 (3 H, t)
131	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 - 7.67 (1 H, m), 6.93 - 6.86 (1 H, m), 6.78 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (7 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.01 - 2.93 (2 H, m), 1.37 - 1.227 (1 H, m), 0.73 - 0.65 (2 H, m), 0.42 - 0.34 (2 H, m)
132	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 6.93 (1 H, s), 6.82 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 4.90 - 4.82 (1 H, m), 4.74 - 4.67 (1 H, m), 4.48 - 4.28 (3 H, m), 4.26 - 4.14 (3 H, m), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.90 - 3.58 (5 H, m), 3.53 - 3.41 (1 H, m), 3.03 - 2.91 (2 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
133	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, s), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.40 - 7.35 (1 H, m), 6.40 - 6.34 (1 H, m), 4.47 (4 H, s), 4.28 - 4.15 (1 H, m), 3.93 - 3.56 (10 H, m), 3.43 (5 H, s), 3.06 - 2.95 (2 H, m)
134	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.47 - 7.41 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.37 - 4.49 (4 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 3.99 (1 H, m), 3.93 - 3.44 (12 H, m), 3.05 - 2.94 (2 H, m), 1.25 (3 H, t)
135	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.47 - 7.42 (1 H, m), 7.40 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.73 - 4.67 (1 H, m), 4.62 - 4.54 (1 H, m), 4.49 (4 H, s), 4.26 - 4.16 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.94 - 3.60 (7 H, m), 3.56 - 3.43 (1 H, m), 3.05 - 2.96 (2 H, m)
136	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.57 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.06 - 3.92 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.09 - 2.96 (2 H, m), 0.97 (9 H, s)
137	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.64 (1 H, m), 7.40 - 7.33 (1 H, m), 7.31 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.59 (2 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.27 - 4.16 (2 H, m), 4.07 - 3.94 (1 H, m), 3.93- 3.59 (5 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 3.45 - 3.34 (1 H, m), 3.08 - 2.96 (2 H, m), 2.05 - 1.90 (2 H, m), 1.82 - 1.71 (2 H, m), 1.48 - 1.18 (6 H, m)
138	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.37 (1 H, d), 7.32 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.58 (2 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.176 (2 H, m), 4.05 - 3.94 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.44 (1 H, m), 3.38 (2 H, d), 3.07 - 2.98 (2 H, m), 1.20 - 1.05 (1 H, m), 0.63 - 0.54 (2 H, m), 0.29 - 0.20 (2 H, m)
139	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (1 H, s), 6.91 (1 H, m), 6.81 (1 H, m), 6.27 (1 H, s), 4.41 (2 H, s), 4.25 - 4.21 (2 H, m), 4.10 - 3.41 (12 H, m), 2.96 (2 H, t), 2.01 - 1.84 (1 H, m), 1.76 - 1.36 (5 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
140	(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (1 H, d), 7.28 - 7.18 (2 H, m), 6.60 (1 H, s), 4.32 - 4.17 (2 H, m), 4.07 - 3.96 (2 H, m), 3.92 - 3.71 (3 H, m), 3.70 - 3.43 (4 H, m), 3.38 (2 H, m), 3.03 - 2.91 (2 H, m), 2.78 - 2.58 (2 H, m), 1.68 - 1.58 (2 H, m), 1.08 (3 H, d)
141	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, d), 6.95 - 6.82 (1 H, d), 6.77 (1 H, s), 6.27 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.38- 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (3 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, t), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 1.85 - 1.70 (2 H, m), 1.40 - 1.30 (2 H, m), 0.92 (9 H, s)
142	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.13 (1 H, s) 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.40 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 3.99 - 3.97 (1 H, m), 3.87 - 3.65 (5 H, m), 3.49(1 H, t), 3.39 (3 H, s), 3.00 - 2.93 (3 H, m), 2.83 - 2.82 (1 H, m), 2.66 - 2.64 (1 H, m), 1.95 - 1.91 (1 H, m), 1.75 - 1.73 (2 H, m), 0.90 (6 H, t)
143	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 - 7.60 (1 H, m), 6.91 - 6.86 (1 H, m), 6.80 - 6.76 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.11 - 4.04 (2 H, m), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.03 - 2.94 (2 H, m), 1.98 - 1.88 (2 H, m), 1.45 - 1.36 (2 H, m), 0.78 - 0.66 (1 H, m), 0.50 - 0.43 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)
145	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 (1 H, d), 6.55 - 6.48 (1 H, m), 6.40 - 6.34 (1 H, m), 6.18 (1 H, s), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.22 - 4.12 (2 H, m), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.83 (5 H, dd), 3.53 - 3.43 (1 H, m), 3.40 - 3.28 (1 H, m), 2.89 (2 H, t), 2.13 - 1.98 (2 H, m), 1.86 - 1.73 (2 H, m), 1.73 - 1.63 (1 H, m), 1.50 - 1.11 (5 H, m)
146	(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 - 7.87 (1 H, m), 7.29 - 7.19 (2 H, m), 6.60 (1 H, s), 4.54 - 4.44 (1 H, m), 4.29 - 4.21 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (2 H, m), 3.91 - 3.72 (3 H, m), 3.70 - 3.54 (2 H, m), 3.54 - 3.43 (1 H, m), 3.43 - 3.34(1 H, m), 3.06 - 2.81 (4 H, m), 2.63 - 2.52 (1 H, m), 1.81 - 1.64 (1 H, m), 1.52 - 1.36 (1 H, m), 0.81 (9 H, s)

Comp #	Datos de NMR (δ)
147	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.38 - 7.32 (1 H, m), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.56 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.18 (2 H, m), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.94 - 3.5994 (4 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.40 (2 H, d), 3.07 - 2.98 (2 H, m), 2.30 - 2.16 (1 H, m), 1.86 - 1.72 (2 H, m), 1.66 - 1.51 (5 H, m), 1.35 - 1.20 (2 H, m)
148	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.12 (1 H, d), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.00 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.64 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.34 - 3.30 (4 H, m), 2.98 (2 H, t), 2.81 - 2.60 (2 H, m), 1.89 - 1.676 (2 H, m), 1.18 (3 H, d)
149	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm: 7.62 (1 H, d), 7.23 - 7.13 (4 H, m), 6.71 (1 H, t), 6.58 (2 H, d), 6.12 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.08 - 3.98 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (6 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.17 (2 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.79 (2 H, t), 2.01 - 1.94 (2 H, m)
150	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (6 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.69 (2 H, t), 1.89 - 1.62 (2 H, m), 1.52 - 1.45 (2 H, m), 1.31 - 1.30 (1 H, m), 1.20 (3 H, d)
151	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (7 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.70 (2 H, t), 1.76 - 1.60 (4 H, m), 1.31 - 1.26 (1 H, m)
152	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.57 - 7.50 (1 H, m), 6.71 (1 H, d), 6.53 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 4.513 - 4.33 (2 H, m), 4.26 - 4.14 (2 H, m), 4.06 - 3.93 (1 H, m), 3.92 - 3.56 (6 H, m), 3.56 - 3.41 (1 H, m), 3.00 - 2.90 (2 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.04 - 1.63 (2 H, m), 1.60 - 1.31 (5 H, m), 1.28 - 1.08 (1 H, m)
153	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.52 - 7.46 (1 H, m), 6.55 - 6.50 (1 H, m), 6.40 - 6.36 (1 H, m), 6.19 (1 H, s), 4.48 - 4.33 (2 H, m), 4.23 - 4.13 (2 H, m), 4.04 - 3.92 (1 H, m), 3.85 (5 H, d), 3.56 - 3.42 (1 H, m), 3.06 - 2.99 (2 H, m), 2.93 - 2.84 (2 H, m), 1.92 - 1.50 (6 H, m), 1.36 - 1.12 (3 H, m), 1.08 - 0.91 (2 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
154	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.50 (1 H, d), 6.59 - 6.49 (1 H, m), 6.44 - 6.35 (1 H, m), 6.20 (1 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.24 - 4.13 (2 H, m), 4.05 - 3.93 (3 H, m), 3.92 - 3.59 (5 H, m), 3.56 - 3.32 (3 H, m), 3.16 - 3.07 (2 H, m), 2.96 - 2.84 (2 H, m), 1.98 - 1.80 (1 H, m), 1.79 - 1.64 (2 H, m), 1.428 - 1.28 (2 H, m)
155	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 - 7.46 (1 H, m), 7.14 - 7.08 (1 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 4.35 - 4.21 (2 H, m), 4.13 - 3.99 (2 H, m), 3.91 - 3.80 (1 H, m), 3.79 - 3.45 (5 H, m), 3.41 - 3.30 (1 H, m), 2.86 (2 H, t), 2.64 - 2.54 (2 H, m), 1.67 - 1.58 (2 H, m), 1.45 (4 H, d), 0.80 (6 H, m)
156	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.23 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.45 - 4.35 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.82 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.97 (2 H, br, t), 2.79 - 2.70 (2 H, m), 1.82 - 1.74 (2 H, m), 1.30 (6 H, s)
157	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.59 (1 H, m), 7.25 - 7.20 (1 H, m), 7.14 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.16 (2 H, m), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.44 (7 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.92 - 2.81 (1 H, m), 2.78 - 2.67 (1 H, m), 1.87 - 1.68 (2 H, m), 1.62 - 1.42 (2 H, m), 0.96 (3 H, s)
158	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.56 (1 H, d), 6.95 - 6.85 (1 H, d), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.10 - 3.57 (8 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 1.05 (9H, s)
159	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 6.88 (1 H, dd), 6.77 (1H, d), 6.28 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.05 - 3.96 (3 H, m), 3.88 - 3.65 (7 H, m), 3.51 - 3.43 (3 H, m), 2.97 (2 H, t), 2.12 - 2.01 (1 H, m), 1.78 - 1.75 (2 H, m), 1.59 - 1.42 (2 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
160	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.35 - 7.18 (1 H, m), 7.12 (1H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.28 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 2.75 - 2.60 (2 H, m), 1.80 - 1.65 (2 H, m), 1.55 - 1.48 (2 H, m), 1.22 (6 H, s)
161	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.55 (2 H, s), 4.48 - 4.38 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.02 - 3.96 (3 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.55 - 3.35 (5 H, m), 3.02 (2 H, t), 2.00 - 1.86 (1 H, m), 1.69 (2 H, dd), 1.38 (2 H, dd)
162	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 - 7.62 (1 H, m), 6.95 - 6.87 (1 H, m), 6.82 - 6.77 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 4.51 - 4.35 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (8 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.04 - 2.94 (2 H, m)
163	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.81 (1 H, d), 6.29 (1H, s), 4.91 (2 H, t), 4.56 (2 H, t), 4.47 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2H, d), 4.21 (2 H, t), 4.00 - 3.96 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.51 - 3.45 (2 H, m), 2.98 (2H, t)
164	(^{1}H, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (1 H, d), 6.97 - 6.92 (2 H, m),6.53 (1 H, s), 4.24 - 4.23 (2H, m), 4.08 (2 H, t), 4.00 (2 H, t), 3.98 - 3.74 (3 H, m), 3.68 - 3.57 (2 H, m), 3.51 - 3.48 (1 H, m), 3.37 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.84 - 1.80 (2 H, m), 1.36 - 1.30 (2 H, m), 0.81 - 0.63 (1 H, m), 0.42 - 0.39 (2 H, m), 0.04 - 0.02 (2 H, m)
165	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.24 (1H, dd), 7.16 (1H, s), 6.38 (1 H, s), 4.49 - 4.40 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.02 - 4.00 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (3 H, m), 3.52 (3 H, m), 3.43 (2 H, t), 3.38 (3 H, s), 3.02 (2H, t), 2.78 (2 H, t), 1.96 - 1.92 (2 H, m)
166	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.23 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.01 - 3.95 (1 H, m), 3.88 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.85 - 2.81 (2 H, m), 2.13 (1H, br s), 1.93 - 1.79 (4 H, m), 1.72 - 1.55 (6 H, m)

Comp #	Datos de NMR (δ)
167	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 (1 H, d), 7.37 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.34 (1 H, s), 4.44 - 4.35 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 4.01 - 3.92 (3 H, m), 3.88 - 3.60 (7 H, m), 3.47 (1 H, t), 2.94 (2 H, t), 2.07 - 2.02 (2 H, m), 1.95-1.88 (2H, m)
168	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.23 (1H, dd), 7.17 (1H, s), 6.39 (1 H, s), 4.51 - 4.40 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.09 - 3.96 (1 H, m), 3.93- 3.65 (5 H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.44 (2 H, t), 3.40 (3H, s), 3.02 (2 H, t), 2.79 (2 H, t), 2.00-1.89 (2H, m)
169	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 (1 H, d), 7.16 (1H, dd), 7.08 (1H, s), 6.29 (1 H, s), 4.41 - 4.29 (2 H, m), 4.13 (2 H, t), 3.95 - 3.86 (1 H, m), 3.81- 3.54 (5 H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.91 (2 H, t), 2.78-2.72 (2H, m), 1.87-1.75 (4 H, m), 1.72-1.53 (6 H, m)
170	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (1 H, d), 6.95 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.25-4.21 (4 H, m), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.91- 3.65 (7 H, m), 3.55-3.49 (3H, m), 3.00 (2 H, t), 1.71-1.62 (2 H, m), 0.96 (3 H, t)
171	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.25-4.18 (4 H, m), 4.04 - 3.97 (1 H, m), 3.91- 3.65 (8 H, m), 3.51 (1H, t), 3.00 (2 H, t), 1.23 (6 H, d)
172	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (1 H, d), 6.95 (1H, dd), 6.85 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.25-4.21 (4 H, m), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.91- 3.65 (7 H, m), 3.55-3.49 (3H, m), 3.00 (2 H, t), 1.72-1.62 (2 H, m), 0.97 (3 H, t)
173	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (1 H, d), 6.94 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.26-4.19 (4 H, m), 4.04 - 3.97 (1 H, m), 3.92- 3.65 (8 H, m), 3.52 (1H, t), 3.00 (2 H, t), 1.23 (6 H, d)
174	(^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.22 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 - 4.41 (2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.06 - 4.00 (1 H, m), 3.92- 3.66 (5 H, m), 3.57-3.50 (1H, m), 3.43 (2 H, t), 3.37 (3H, s), 3.01 (2 H, t), 2.71 (2 H, t), 1.80-1.61 (2H, m), 1.69-1.62 (2H,m)

Ejemplos Biológicos

1. Ensayos In vitro

1.1 Ensayo a base de células: ensayo de unión de GTp-γS

El siguiente ensayo puede ser utilizado para la determinación de la activación de GPR84. El ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS mide el nivel de activación de la proteína G luego de la ocupación agonista de un GPCR, al determinar la unión del análogo no hidrolizable [^{35}S]GTPγS a subunidades Gα.

El ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos donde se agregan los siguientes reactivos. En primer lugar, se agregan 50 µL de compuesto en la placa de ensayo, seguido por la adición de 20 µL de 3,3'-di-indolilmetano a concentración EC_{80} (concentración la cual proporciona 80% de la actividad de GPR84). En una última etapa, se agregan 30 µL de una mezcla que consiste en perlas de membranas-GTPγS-SpA [la mezcla consiste en membranas de 20 µg/pocillo derivadas de línea de células estables que sobreexpresan GPR84 (las membranas son previamente incubadas con GDP 0.1 µM durante 15 min a 4°C), [^{35}S]GTPγS 0.1 nM (Perkin Elmer, NEG030) y 0.5 mg/pocillo de perlas PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Todos los componentes son diluidos en amortiguador de ensayo que contenía HEPES 20 mM pH 7.4; $MgCl_2$ 5 mM; NaCl 250 mM; 0.05% de BSA; 75 ug/mL de saponina. Las reacciones se incuban durante 90 min a temperatura ambiente seguido por centrifugación a 2000 rpm durante 15 min. Las placas son

leídas en un lector Topcount (Perkin Elmer) inmediatamente después de la centrifugación (tiempo de lectura, 1 min/pocillo).

TABLA IV: Ensayo de GPR84 GTPγS IC_{50} (nM) de Compuestos seleccionados de la invención

na: no activo

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0.01- 100 nM

Comp #	GPR84
1	***
3	**
4	***
5	**
6	***
7	***
8	***
9	****
16	***
20	****
28	**
30	****
36	****
41	***

Comp #	GPR84
42	***
43	***
45	**
50	***
51	***
52	****
53	***
54	***
55	*
56	***
57	***
58	***
59	**
60	****

Comp #	GPR84
61	****
62	****
63	***
64	***
65	**
66	***
67	****
68	****
69	****
70	****
72	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	***
80	****
81	****
82	****
83	****
84	****
85	****
86	****

Comp #	GPR84
87	***
89	***
90	****
91	***
93	****
94	****
95	**
96	***
97	***
98	****
101	***
102	***
103	***
104	****
105	***
106	**
107	****
108	****
109	****
110	***
111	***
112	****
113	***
114	****

Comp #	GPR84
115	****
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	****
122	****
123	****
124	***
125	**
126	****
127	****
128	***
129	***
130	***
131	****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	****
137	****
138	****

Comp #	GPR84
139	****
140	***
141	***
142	****
145	***
146	****
147	****
148	****
149	****
150	***
151	***
152	**
153	***
154	**
155	****
156	***
157	***
158	***
159	****
160	***
161	***
162	***
163	****
164	****

Comp #	GPR84
165	****
166	****
167	**
168	***
169	***

Comp #	GPR84
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

2. Ensayos celulares

2.1. Ensayo de migración de neutrófilos humanos

Se ha establecido que los agonistas de GPR84 (MCFA tal como decanoato de sodio, 3,3’-di-indolilmetano y Embelina inducen la quimiotaxis de neutrófilos y que los antagonistas de GPR84 podrían bloquear la quimiotaxis inducida por el agonista de GPR84 pero no la quimiotaxis inducida por IL8, indicando que el Receptor Acoplado a Proteína G 84 (GPR84) es un jugador esencial en el proceso de reclutamiento de neutrófilos.

El efecto de agonistas o antagonistas para GPR84 puede ser por ende analizado en un ensayo de migración de neutrófilos. En el ensayo de migración de neutrófilos, recientemente aislados de capas leucocitarias de voluntarios humanos, se tratan con un compuesto durante 30 min. Posteriormente, los neutrófilos son transferidos a los pocillos superiores de un sistema de soporte permeable Corning HTS transwell 96, del cual los pocillos inferiores son cargados con

una solución de embelina a EC_{80} (concentración la cual proporciona 80% de la actividad de GPR84). Después de 1 h de incubación, la migración de los neutrófilos hacia embelina en el compartimiento inferior puede cuantificarse midiendo el contenido de ATP de los pocillos inferiores utilizando el sistema de ensayo de detección de ATP de luminiscencia ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N°.: 436110).

2.1.1 Aislamiento de neutrófilos de la capa leucocitaria humana

Una capa leucocitaria humana es diluida con un volumen igual de DPBS enfriado con hielo. Se mezclan suavemente 20 mL de la capa leucocitaria diluida con 4 mL de amortiguador ACD (ácido cítrico 140 mM, citrato de sodio 200 mM y dextrosa 220 mM). Luego, 12 mL de la solución de 6% de dextrano/0.9% de NaCl (15 g dextrano T2000 y 2.25 g de NaCl disuelto en 250 mL de H_2O) se agrega a la mezcla y las muestras se invierten suavemente hasta 20 veces. Se transfirió el volumen total a un nuevo recipiente y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h para que se produzca la completa separación de las dos fases. Luego, el sobrenadante amarillento es transferido a un tubo de centrifugación limpio y se centrifugó durante 12 min a 1300 rpm y 4°C. Luego de la centrifugación, el sobrenadante es

descartado y la pelotilla de células remanente es rápidamente resuspendido en 12 mL de H_2O enfriado con hielo para que se produzca la lisis de glóbulos rojos. Después de 20 segundos, se agregan 4 mL de KCl 0.6 M enfriado con hielo. Las muestras se mezclan cuidadosamente y se centrifugan durante 6 min a 1300 rpm, 4°C. El sobrenadante se descarta y el procedimiento de lisis de glóbulos rojos se repite una vez más. Posteriormente, la pelotilla de células se resuspende en 4 mL de DPBS y se coloca sobre 5 mL de Lymphoprep (Nycomed Pharma, Cat. N°.: 1114545) en un tubo centrífugo de 15 mL. Luego de la centrifugación durante 12 min a 1300 rpm, 4°C, el sobrenadante es retirado y la pelotilla de células, que contiene los neutrófilos, es resuspendido en amortiguador de quimiotaxis de 25 mL (medio RPMI 1640, suplementado con HEPES 10 mM; recientemente preparado para cada experimento)

2.1.2 Ensayo de migración

Se prepara una suspensión celular de $8.9x10^6$ células por mililitro. Se agregan 20 µL de solución del compuesto en amortiguador de quimiotaxis a 180 µL de suspensión celular. La mezcla se incuba a 37°C durante 30 min con resuspensión del compuesto intermedio de las células después de 15 min. Luego de esto, se transfieren 70 µL de suspensión celular al compartimiento superior

de un sistema de soporte permeable Corning HTS transwell 96 con membrana de policarbonato de tamaño de poro de 5.0 µm (Corning, Cat.N°.: 3387). El pocillo recibidor del sistema Transwell es luego llenado con 200 µL de amortiguador de quimiotaxis que contenía compuesto y agente quimiotáctico (embelina). Después de la incubación a 37°C en 5% de CO_2 durante 1 h, la placa superior del sistema Transwell se retira y la suspensión celular en la placa recibidora se transfiere a una placa de fondo en V de 96 pocillos. Se agregan 50 µL de DPBS a la placa recibidora para evitar que las células remanentes se sequen. La placa con fondo en V se centrifuga durante 6 min a 1500 rpm. El sobrenadante se retira y las célula son resuspendidas en 50 µL de DPBS. A continuación, las células son transferidas nuevamente a la placa recibidora del sistema Transwell. Luego de esto, se agrega a las células 100 µL de solución ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N°: 436110). La placa se incuba durante 10 min en la oscuridad, agitando al mismo tiempo. Luego, se transfieren 170 µL de lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca y se mide la luminiscencia. La señal luminiscente detectada es considerada como linealmente relacionada con la cantidad de células que han migrado desde el pocillo superior hacia el pocillo recibidor.

TABLA VII: Inhibición de la migración de neutrófilos humanos

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0.01-100 nM

Comp #	Neutrófilos
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****
35	***
36	***
41	****
42	***
52	****
56	***
60	****

Comp #	Neutrófilos
77	****
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****
123	****
126	****

Comp #	Neutrófilos
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****
150	****
158	****
159	****
160	***
161	****

Comp #	Neutrófilos
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****
168	****
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Ensayo de migración de neutrófilos de rata

Se ha establecido que los agonistas de GPR84 (MCFA tal como decanoato de sodio, 3,3’-di-indolilmetano y Embelina inducen la quimiotaxis de neutrófilos y que los antagonistas de GPR84 podrían bloquear la quimiotaxis inducida por el agonista de GPR84 pero no la quimiotaxis inducida por IL8, indicando que el Receptor Acoplado a la Proteína G 84 (GPR84) es un jugador esencial en el proceso de reclutamiento de neutrófilos.

El efecto de agonistas o antagonistas para GPR84 puede ser ensayado, por ende, en un ensayo de migración de neutrófilos. En el ensayo de migración de neutrófilos de rata, los neutrófilos recientemente aislados de rata después

de la inyección intraperitoneal de glicógeno (0.1%, p/v), son tratados con un compuesto durante 30 min. Posteriormente, los neutrófilos son transferidos a los pocillos superiores de un sistema de soporte permeable Corning HTS transwell 96, del cual los pocillos inferiores son cargados con una solución de embelina a EC_{80} (concentración a la cual proporcionan 80% de la actividad del GPR84). Después de 1 h de incubación, la migración de los neutrófilos hacia embelina en el compartimiento inferior puede ser cuantificada al medir el contenido de ATP de los pocillos inferiores utilizando el sistema de ensayo Cell Titer Glow Substrate (Promega, Cat.N°.: G755B).

2.2.1. Aislamiento de neutrófilos de ratas

24 h después de la inyección intraperitoneal de glicógeno (0.1%, p/v), las células son recolectadas por lavado peritoneal con 25mL de HBSS luego se centrifugan durante 12 min a 1300 rpm y 4°C. Después de la centrifugación, el sobrenadante es descartado y la pelotilla de células remanente es rápidamente resuspendido en 12 mL de H_2O enfriada con hielo para que se produzca la lisis de glóbulos rojos. Después de 20 segundos, se agregan 4 mL de KCl 0.6 M enfriado con hielo. Las muestras se mezclan cuidadosamente y se centrifugan durante 6 min a 1300 rpm, 4°C. El sobrenadante es descartado y la pelotilla de células es resuspendida en 4 mL de DPBS y colocado sobre 5 mL de

Lymphoprep (Axis Shield, Cat. N°.: 1114544) en un tubo de centrífuga de 15 mL. Después de la centrifugación durante 30 min a 1500 rpm, 4°C, el sobrenadante es retirado y la pelotilla de células, que contenía los neutrófilos, se resuspende en 5 mL de amortiguador de quimiotaxis (medio RPMI 1640, suplementado con HEPES 10 mM; recientemente preparado para cada experimento).

2.2.2. Ensayo de migración

Se prepara una suspensión celular de 8.9x106 células por mililitro. Se agregan 10 µL de solución del compuesto en amortiguador de quimiotaxis a 90 µL de suspensión celular. La mezcla se incuba a 37°C durante 30 min con resuspensión del compuesto intermedio de las células después de 15 min. Luego de esto, se transfieren 75 µL de suspensión celular al compartimiento superior de un sistema de soporte permeable Corning HTS transwell 96 con membrana de policarbonato de tamaño de poro 5.0 µm (Corning, Cat.N°.: 3387). El pocillo recibidor del sistema Transwell es luego cargado con 200 µL de amortiguador de quimiotaxis que contiene compuesto y agente quimiotáctico (embelina). Luego de la incubación a 37°C en 5% de CO2 durante 1 h, la placa superior del sistema Transwell se retira y se agregan 70 µL Cell Titer Glow Substrate (Promega, Cat.N°.: G755B) en la placa recibidora. La placa recibidora se incuba durante 10 min en la oscuridad, agitando al mismo tiempo. Luego se

transfieren 180 µL de lisado celular a una placa de 96 pocillos blanca y se mide la luminiscencia. La señal luminiscente detectada es considerada como linealmente relacionada con la cantidad de células que han migrado del pocillo superior al pocillo recibidor.

3. ADME, PK y Modelos de Seguridad

3.1 Solubilidad Acuosa

Comenzando a partir de un material inicial 10 mM en DMSO, se prepara una dilución seriada del compuesto en DMSO. La serie de dilución se transfiere a una placa 96 NUNC Maxisorb fondo en forma de F y se agrega amortiguador de fosfato 0.1M pH 7.4 o amortiguador de citrato 0.1M pH 3.0 a temperatura ambiente.

Las concentraciones finales oscilan entre 18.75 y 300 µM en 5 pasos de dilución iguales. La concentración final de DMSO no excede 3%.

Se agrega 200 µM de Pyrene a los puntos de esquina de cada placa de 96 pocillos y sirve como un punto de referencia para la calibración del eje Z en el microscopio.

Las placas de ensayo se sellan y se incuban durante 1 h a 37°C agitando al mismo tiempo a 230 rpm. Luego, las placas son exploradas bajo un microscopio de luz blanca, proporcionando imágenes individuales del producto precipitado por concentración. El producto precipitado se analiza y se convierte en un número mediante una herramienta de software

desarrollado en forma personalizada. La primera concentración en la cual aparece el compuesto disuelto completamente es la concentración reportada, sin embargo la verdadera concentración yace en algún lugar entre esta concentración y un paso de dilución superior.

Los valores de solubilidad son reportados en µM y en µg/mL.

3.2. Solubilidad termodinámica

Se preparan dos soluciones individuales de 2 mg/mL de compuesto en un amortiguador de fosfato 0.1 M pH 7.4 o un amortiguador de citrato 0.1 M pH 3.0 a temperatura ambiente en un vial de vidrio de 2 mL.

Después de la adición de una agitadora magnética, las muestras se agitan a temperatura ambiente durante 24 h.

Luego de 24 h, los viales se centrifugan 10 min a 1400 rpm. El sobrenadante de la muestra luego es transferido a una Placa de Solubilidad MultiscreenR (Millipore, MSSLBPC50) y se filtra (10-12" Hg) con la ayuda de un colector de vacío en una placa de 96 pocillos de fondo en forma de V de polipropileno Greiner limpia. Por cada muestra, se preparan dos diluciones (factor 10 y 100) en DMSO. Se pueden preparar otras diluciones si el área pico adquirida no está dentro de la curva estándar.

Un material inicial de DMSO 10mM, preparado de materia seca, se utiliza para preparar un material inicial de

trabajo de 200 μg/mL. La curva estándar para el compuesto es preparada en DMSO comenzando a partir del material inicial de trabajo de 200 μg/mL. Se preparan ocho concentraciones y dos muestras de control de calidad (QC) en tubos de 2 mL. Las primeras 3 concentraciones (50, 35 y 15 μg/mL) y la primera muestra de QC (20 μg/mL) se preparan comenzando con el material inicial de trabajo de 200 μg/mL. La cuarta concentración (5 μg/mL) se prepara con la solución de 50 μg/mL y la quinta concentración (1 μg/mL) con 15 μg/mL. Las últimas tres concentraciones (0.2, 0.1 y 0.05 μg/mL) se preparan con la solución de 1 μg/mL. La segunda muestra QC (0.5 μg/mL) se prepara con la primera muestra QC.

De cada paso de la serie de dilución, control de calidad y diluciones de muestra, se transfiere un volumen a una placa de 96 pocillos Deepwell. Las muestras son inyectadas en un sistema LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

Las muestras se analizan en LC-MS/MS con un caudal de 0.5 mL/min. El solvente A es ácido fórmico al 0.1% en agua y el solvente B es ácido fórmico al 0.1% en metanol. La muestra se conduce bajo pulverización de ión positivo en una columna Pursuit 5 C18 2.0 mm (Varian). El gradiente de solvente tiene un tiempo total de corrida de 1.4 min e intervalos de 10% de B a 100% de B.

Las muestras de solubilidad termodinámica se

analizan con la ayuda del software QuanLynx. Para la curva estándar, se puede utilizar una curva lineal o cuadrática en el análisis. Las muestras de la curva estándar que tienen más de 15% de desviación son excluidas; las concentraciones más bajas de la curva pueden variar hasta 20%. Las áreas pico de las muestras se representan gráficamente contra la curva estándar para obtener la solubilidad del compuesto.

Los valores de solubilidad son reportados en µM o µg/mL.

3.3 Estabilidad microsómica

Una solución inicial de 10 mM de compuesto en DMSO es 1.668 veces diluida en un amortiguador de fosfato 105 mM pH 7.4. De esta dilución de compuesto, se transfieren 50 µL en dos placas de ensayo de 96 pocillos: una para punto en el tiempo 0 min (placa T0) y una para el punto en el tiempo 30 min (placa T30) y pre-calentadas a 37°C.

En la muestra de referencia en tiempo cero (placa T0), se agregan 100 µL de MeOH (1:1) a los pocillos. En cada placa de ensayo (T0 y T30 min), se agregan luego 50 µL de mezcla microsómica.

Las concentraciones finales de reacción son: 3 µM de compuesto, 0.5 mg/mL de microsomas, 0.4 U/mL de GDPDH, 3.3 mM de $MgCl_2$, 3.3 mM de glucosa-6-fosfato y 1.3 mM de $NADP^+$.

La placa T30 se incuba a 37°C, 300 rpm y luego de 30 min de incubación, la reacción se detiene con MeOH (1:1).

Las muestras se mezclan, se centrifugan y el sobrenadante se recolecta para análisis en LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

Las muestras se analizan en LC-MS/MS con un caudal de 0.5 mL/min. El solvente A es ácido fórmico al 0.1% en agua y solvente B es ácido fórmico al 0.1% en metanol. La muestra se conduce bajo pulverización de ión positivo en una columna Pursuit 5 C18 2.0mm (Varian). El gradiente de solventes tiene un tiempo de corrida total de 1.4 min y oscila entre 10% de B y 100% de B. El área pico del compuesto original en tiempo 0 es considerado como de 100% remanente. El porcentaje remanente después de una incubación de 30 min se calcula desde el tiempo 0. Se inspecciona la solubilidad del compuesto en la concentración final del ensayo en amortiguador mediante microscopio y también los resultados se informan.

3.4 Estabilidad de hepatocitos

Los compuestos de ensayo (concentración inicial 1 µM, n=2) se incuban en Medio E de Williams, que contienen L-gutamina 4 mM y sulfato de magnesio 2 mM, con hepatocitos criopreservados agrupados (Celsis International) en suspensión a densidades celulares de 0.25-0.5 millones de células viables/mL. Las incubaciones se llevan a cabo a 37°C en un baño de agua en agitación con muestras de 100 µL tomadas de la incubación a 0, 10, 20, 45 y 90 min y las

reacciones son terminadas mediante la adición de 100 µL de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar interno analítico. Las muestras son centrifugadas y las fracciones del sobrenadante son analizadas mediante LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (*es decir*, alturas pico) hacen referencia a las muestras en punto en el tiempo cero (como 100%) a fin de determinar el porcentaje de compuesto remanente. Se utilizan gráficas Ln del % remanente para cada compuesto para determinar la vida media para las incubaciones de hepatocitos. Los valores de vida media se calculan a partir de la relación: $T_{1/2}$ (min) = -0.693/λ, donde λ es la inclinación de la curva de concentración Ln vs tiempo. Los compuestos estándar testosterona, midazolam y 4-metilumbeliferona son incluidos en el diseño del ensayo.

3.5 Unión a Proteínas Plasmáticas (Diálisis al Equilibrio)

Una solución madre de 10 mM del compuesto en DMSO se diluye con un factor 10 en DMSO. Esta solución es adicionalmente diluida en plasma humano, de rata, ratón o perro recientemente descongelado (BioReclamation INC) con una concentración final de 5 µM y concentración final de DMSO de 0.5%.

Se prepara una placa Pierce Red Device con insertos (ThermoScientific) y se llena con 450 µL de PBS en la cámara de amortiguador y 300 µL del plasma añadido

en la cámara de plasma. La placa se incuba durante 4 h a 37°C agitando al mismo tiempo a 100rpm. Luego de la incubación, se transfieren 120 µL de ambas cámaras a 480 µL de metanol en una placa de fondo redondo de 96 pocillos, de pocillos profundos PP (Nunc) y se sella con una tapa de hoja de aluminio. Las muestras se mezclan y se centrifugan inmediatamente 30 min a 1400 rcf a 4°C y el sobrenadante se transfiere a una placa PP de fondo en forma de V 96 (Greiner, 651201) para análisis en LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

Las muestras son analizadas en LC-MS/MS con un caudal de 0.5mL/min. El Solvente A es ácido fórmico al 0.1% en agua y el solvente B es ácido fórmico al 0.1% en metanol. La muestra se conduce bajo pulverización de ión positivo en una columna Pursuit 5 C18 2.0mm (Varian). El gradiente de solventes tiene un tiempo de corrida total de 1.4 min y oscila entre 10% de B y 100% de B.

El área pico del compuesto en la cámara de amortiguador y la cámara del plasma se consideran que son de 100% compuesto. El porcentaje unido al plasma es derivado de estos resultados y es informado como porcentaje unido al plasma.

La solubilidad del compuesto en la concentración final de ensayo en PBS se inspecciona mediante microscopio para indicar si se observa o no precipitación.

3.6 Permeabilidad de Caco2

Se llevan a cabo ensayos Caco-2 bidireccionales según lo descrito a continuación. Se obtienen células Caco-2 de la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC, cat 86010202) y se utilizan después de un cultivo celular de 21 días en placas Transwell de 24 pocillos (Corning, área de crecimiento celular: 0.33 cm^2, Tamaño de poro de membrana: 0.4 µM, diámetro de membrana: 6.5 mm).

$2x10^5$ células/pocillo se siembran en medio de plaqueo que consiste en DMEM + GlutaMAX^{MR}-I + 1% de NEAA + 10% de FBS (FetalClone II) + 1% de Pen/Estrep. El medio es cambiado cada 2 - 3 días.

Los compuestos de ensayo y de referencia (propranolol y rodamina123 o vinblastina, todos adquiridos de Sigma) se preparan en Solución Salina Equilibrada de Hanks que contiene HEPES 25 mM (pH7.4) y se agregan a las cámaras apical (125 µL) o basolateral (600 µL) del conjunto de placas Transwell a una concentración de 10 µM con una concentración final de DMSO de 0.25%.

Se agrega Amarillo Lucifer 50 µM (Sigma) al amortiguador donante en todos los pocillos para evaluar la integridad de las capas celulares monitoreando la penetración del Amarillo Lucifer. Como el Amarillo Lucifer (LY, por sus siglas en inglés) no puede penetrar libremente las barreras lipófilas, un alto grado de transporte de LY indica una

integridad pobre de la capa celular.

Luego de 1 h de incubación a 37°C agitando al mismo tiempo en una agitadora orbital a 150rpm, se toman alícuotas de 70 µL de ambas cámaras apical (A) y basal (B) y se agregan a 100 µL de solución de acetonitrilo:agua 50:50 que contiene un estándar interno analítico (0.5 µM carbamazepina) en una placa de 96 pocillos.

Se mide el amarillo Lucifer con un Spectramax Gemini XS (Ex 426nm y Em 538nm) en una placa de 96 pocillos limpia que contiene 150 µL de líquido del lado basolateral y apical.

Se miden las concentraciones de compuesto en las muestras mediante cromatografía líquida de alto rendimiento/ espectroscopía de masas (LC-MS/MS).

Se calculan los valores de permeabilidad aparente (P_{ap}) a partir de la relación:

$$P_{ap}=[\text{compuesto}]_{\text{aceptor final}}\times V_{\text{aceptor}}/([\text{compuesto}]_{\text{donante inicial}}\times V_{\text{donante}})/T_{inc}\times V_{\text{donante}}/\text{área superficial}\times 60\times 10^{-6}\ \text{cm/s}$$

V = volumen de cámara

T_{inc} = tiempo de incubación

Area superficial = $0.33cm^2$

Las relaciones del flujo de salida, como una indicación de flujo de salida activo desde la superficie celular apical, se calculan utilizando la relación de P_{ap} B>A/ P_{ap} A>B.

Se utilizan los siguientes criterios de aceptación

de ensayo:

Propranolol: valor P_{ap} (A>B) $\geq$ 20($\times 10^{-6}$ cm/s)

Rodamina 123 o Vinblastina: valor P_{ap} (A>B) < 5 ($\times 10^{-6}$ cm/s) con relación de flujo de salida $\geq$5.

Permeabilidad del amarillo Lucifer: $\leq$100 nm/s

3.7 Responsabilidad por prolongación de QT

Se evalúa el potencial de prolongación de QT en el ensayo de “pinzamiento de membrana (“patch clamp”) manual de hERG.

3.7.1 Pinzamiento de membrana de células enteras convencional

Se llevan a cabo registros de pinzamiento de membrana de células enteras utilizando un amplificador EPC10 controlado por el software Pulse v8.77 (HEKA). La resistencia de la serie es típicamente inferior a 10 MΩ y compensada por más de 60%, los registros no tienen sustracción de filtraciones. Los electrodos son fabricados de vidrio de pipeta GC150TF (Harvard).

La solución de baño externa contiene: NaCl 135 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 1.8 mM, Glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7.4.

La solución de pipeta interna del pinzamiento contiene: gluconato 100 mM, KCl 20 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Na_2ATP 5 mM, Glutationa 2 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, pH 7.2.

Los fármacos son sometidas a perfusión utilizando

un sistema de perfusión rápido Biologic MEV-9/EVH-9.

Todos los registros se realizan en células HEK293 que expresan establemente canales de hERG. Las células son cultivadas en cubreobjetos redondos de 12 mm (German glass, Bellco) anclados en la cámara de registro utilizando dos varillas de platino (Goodfellow). Las corrientes de hERG son evocadas utilizando un impulso de activación a +40 mV por 1000 ms seguido por un impulso de corriente de cola a -50 mV por 2000 ms, potencial basal es -80 mV. Los impulsos son aplicados cada 20s y todos los experimentos se llevan a cabo a temperatura ambiente.

3.7.2 Análisis de Datos

Se calculan los valores IC_{50} para cada compuesto analizado. La diferencia en veces entre la IC_{50} en el pinzamiento de membrana de hERG manual y se calcula la IC_{50} no unida en el ensayo de sangre entera.

Para las curvas de respuesta a la concentración, la amplitud de corriente de cola pico se mide durante el paso de voltaje a -50 mV. El ajuste de la curva de los datos de concentración-respuesta se realiza utilizando la ecuación:

y = a + [(b-a)/(1+10^ ((logc-x)d)]

donde a es respuesta mínima, b es respuesta máxima y d es inclinación Hill, esta ecuación puede utilizarse para calcular tanto IC_{50} (donde y = 50 y c es el valor IC_{50}) como IC_{20} (donde y = 20 y c es el valor IC_{20}). Se utiliza el

software GraphPad[MR] Prism[MR] (Graphpad[MR] Software Inc.) para todos los ajustes de curva. Una diferencia de 100 veces o superior indica un bajo potencial para la prolongación de QT.

3.8 Estudio farmacocinético

3.8.1 Estudio farmacocinético de dosis única en ratas

Los compuestos son formulados en mezclas de solución salina fisiológica/PEG200 para la ruta intravenosa y en PEG400/0.5% de metilcelulosa (10/90 en v/v) para la ruta oral. Los compuestos de ensayo son oralmente dosificados como una alimentación forzada esofágica única a 5-10 mg/kg y dosificados intravenosamente como un bolo por medio de la vena caudal a 1 mg/kg a ratas macho Sprague-Dawley. Cada grupo consiste en 3 ratas. Se recolectan muestras de sangre ya sea vía la vena yugular utilizando ratas canuladas o en el seno retro-orbital con heparina de litio como anticoagulante en los puntos en el tiempo en el siguiente intervalo: 0.05 a 8 h (ruta intravenosa), y 0.25 a 6 o 24 h (ruta oral). Las muestras de sangre entera se centrifugan a 5000 rpm durante 10 min y las muestras plasmáticas resultantes se almacenan a -20°C pendiendo el análisis.

3.8.2 Estudio farmacocinético de dosis múltiples en ratas

Los compuestos son formulados en PEG400/0.5% de metilcelulosa (10/90 en v/v) para la ruta oral. Los

compuestos de ensayo son dosificados oralmente como una alimentación forzada esofágica diaria a 30 o 300 mg/kg a ratas macho Sprague-Dawley durante 14 días. Cada grupo consiste en 3 ratas. Las muestras de sangre se recolectan vía la vena de la cola con heparina de litio como anticoagulante en los siguientes puntos en el tiempo en el día 1, 7 y 14: 0.25, 1, 4, 8 y 24 h. Adicionalmente, se toman muestras sanguíneas en el día 2 a 0.25, 1 y 4 h y en los días 4 y 11 a 0.25 h. Las muestras de sangre entera se centrifugan a 5000 rpm durante 10 min y las muestras plasmáticas resultantes se almacenan a -20°C pendiendo el análisis.

3.8.3 Cuantificación de los niveles de compuesto en plasma

Las concentraciones plasmáticas de cada compuesto de ensayo se determinan mediante un método de LC-MS/MS en el cual el espectrómetro de masas es operado en modo de electropulverización positiva o negativa.

3.8.4 Determinación de parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando Winnonlin^{MR} (Pharsight^{MR}, EU).

3.9 Estudio de toxicidad en ratas en el día 7

Se realiza un estudio de toxicidad oral en el día 7 con los compuestos de ensayo en ratas macho Sprague-Dawley para evaluar su potencial tóxico y toxicocinética, a dosis diarias de 100, 300 y 1000 mg/kg/día, por alimentación

forzada, al volumen de dosificación constante de 10 mL/kg/día.

Los compuestos de ensayo son formulados en PEG400/0.5% de metilcelulosa (10/90, v/v). Cada grupo incluye 6 ratas macho principales así como también 3 animales satélite para toxicocinética. A un cuarto grupo se le administra PEG400/0.5% de metilcelulosa (10/90, v/v) solamente, a la misma frecuencia, volumen de dosificación y mediante la misma ruta de administración, y actúa como el grupo de control de vehículo.

El objetivo del estudio consiste en determinar la dosis más baja que no da como resultado eventos adversos que hayan sido identificados (ningún nivel de efecto adverso observable - NOAEL).

3.10 Inhibición de citocromo P450

Se determina la inhibición de CYP reversible y la inhibición de CYP3A4 dependiente del tiempo en microsomas hepáticos humanos y substratos de sonda específicos.

3.10.1 Inhibición de P450 en microsomas hepáticos humanos, inhibición reversible

El potencial inhibidor de un compuesto de ensayo se evalúa para isoenzimas de citocromo P450 humano CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

Una solución madre 10 mM del compuesto de ensayo se prepara en DMSO, se diluye en forma seriada en amortiguador

Tris (100 mM pH 7.4) y se agrega a microsomas hepáticos (Xenotech LLC) y NADPH a 37°C en un baño de agua en agitación. Siete concentraciones de compuestos de ensayo diferentes (0.05 a 100 μM), 1% de DMSO y NADPH 1 mM se obtienen para reaccionar.

Luego de 15 o 30 min, las reacciones son terminadas mediante la adición de 100 μL de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar interno analítico. Las muestras se centrifugan y las fracciones de sobrenadante se analizan mediante LC-MS/MS. Para cada isoforma, las respuestas del instrumento (alturas pico) hacen referencia a aquellas para los controles de DMSO (considerados como 100%) a fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda, utilizando midazolam y testosterona como substrato de sonda. El porcentaje de inhibición del metabolismo de la sonda y Log [concentración del compuesto de ensayo] se representan gráficamente utilizando un software Graphpad Prism. El modelo de respuesta a la dosis sigmoidal es ajustado a los datos a fin de determinar la IC_{50}.

La inhibición de CYP3A4 utilizando nifedipina y atorvastatina como substrato de sonda se lleva a cabo de la siguiente manera.

Una solución madre 1.67 mM del compuesto de ensayo se prepara en metanol, se diluye seriadamente 1:3 en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM pH7.4 y se agrega a

microsomas hepáticos humanos (BD Gentest) y substrato sonda. Siete concentraciones de compuestos de ensayo diferentes (0.045 - 33.3 μM), 2% de metanol, 0.1 mg/mL de microsomas, 10 μM de atorvastatina o 5 μM de nifedipina. Después de precalentamiento durante 5 min a 37°C, la reacción se inició al agregar la mezcla de cofactores (7.65 mg/mL de glucosa-6-fosfato, 1.7 mg/mL de NADP, 6U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Después de 5 min (nifedipina) o 10 min (atorvastatina) a 37°C, la reacción (50 μL) es terminada con 150 μL de solución de acetonitrilo: metanol (2:1) con estándar interno (Warfarina). Las muestras se centrifugan y las fracciones de sobrenadante se analizan mediante LC-MS/MS. Las respuestas del instrumento (relación de compuesto de ensayo / áreas pico estándar internas) hacen referencia a aquellas para controles de solvente (que se asume como 100%) a fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda. Se generan gráficos de porcentaje de actividad del control en comparación con concentración y se ajustan utilizando el software GraphPad Prism para generar IC_{50}.

3.10.2 Inhibición de CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos, dependiente del tiempo

El potencial inhibidor dependiente del tiempo de un compuesto de ensayo se evalúa para la isoenzima del citocromo

P450 humana 3A4. El compuesto es previamente incubado con los microsomas hepáticos humanos antes de la adición de los substratos sonda. El resultado es comparado con la condición en donde el compuesto no es preincubado con los microsomas hepáticos humanos para ver si había un cambio en IC_{50}, que indicara una inhibición dependiente del tiempo.

Una solución madre de 10 mM de compuesto de ensayo se prepara en DMSO y se diluye 1:20 con el amortiguador Tris (pH 7.4 100 mM) y adicionalmente se diluye seriadamente en amortiguador Tris/5% de DMSO.

El cofactor, NADPH, y cada dilución del compuesto de ensayo se mezclan en dos placas separadas durante 0 y 30 min pre-incubación. Se añaden microsomas hepáticos humanos (Xenotech LLC) solamente a la placa de “preincubación de 30 min” y ambas placas son luego incubadas durante 30 min a 37°C en un baño de agua en agitación. Después de la preincubación, se añaden los microsomas a la placa de “minuto 0” y se añaden los substratos de sonda apropiados (en 0.5% de DMSO) a ambas placas. Luego, las placas son retornadas al baño de agua para una incubación adicional.

En total, se evalúan seis concentraciones diferentes de compuesto de ensayo (1.6 a 50 μM). Las reacciones son terminadas con 100 μL de acetonitrilo que contiene carbamazepina como estándar interno analítico. Las muestras se centrifugan y las fracciones de sobrenadante se

analizan mediante LC-MS/MS. Para cada isoforma, las respuestas del instrumento (relación de alturas pico con estándar interno) son referenciadas a aquellas para los controles de DMSO (considerados como 100%) a fin de determinar el porcentaje de reducción en el metabolismo de la sonda. Se grafican el porcentaje de inhibición de metabolismo de la sonda y Log [concentración de compuesto de ensayo] utilizando el software Graphpad Prism. El modelo de respuesta a la dosis sigmoidal es ajustado a los datos a fin de determinar la IC_{50}.

4. Estudios in-vivo

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención puede ser demostrada en los siguientes modelos de inflamación de eficacia *in vivo*.

4.1 Enfermedad intestinal inflamatoria (ratones).

El modelo de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) inducida por DSS crónica en ratones es un modelo de enfermedad bien validado para la enfermedad intestinal inflamatoria (Wirtz S. *y colaboradores,* **2007** Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. *y colaboradores,* **2009** J. Immunol. 183 7514-7522).

Para inducir una colitis crónica, los ratones hembra BALB/c son alimentados con 4% de dextrano sulfato sódico (DSS) disuelto en agua potable durante 4 días, seguido por 3 días de agua potable regular. Este ciclo es repetido

tres veces. Este protocolo permite inducir una fuerte colitis evitando al mismo tiempo índices de mortalidad elevados. Los animales son divididos en varios grupos:

a. agua intacta; vehículo solo, n=10),

b. con enfermedad (DSS; vehículo solo, n=10),

c. sulfazalazina utilizada como referencia (DSS; 20 mg/kg/día, *p.o.*, n=10) y

d. el compuesto ensayado (DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/día, *p.o.*, n=10).

Los parámetros clínicos se miden cada tercer día. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) es una medida compuesta que combina los resultados individuales para la pérdida de peso, consistencia de la materia fecal y sangrado rectal. Los ratones son sacrificados en el día 20 del experimento de acuerdo con el protocolo introducido por Sina *y colaboradores,* (2009). En el momento del sacrificio, se retira el colon por completo y se enjuaga con PBS estéril. Los segmentos del colon distal se cortan en pedazos para análisis histológico, expresión génica y medición del nivel proteico.

4.2 Artritis inducida por colágeno (ratones).

La artritis inducida por colágeno (CIA) de ratón es el modelo de artritis reumatoide estándar de oro (Brand, *y colaboradores,* **2007** Nature Protocols 2, 1269- 1275, Lin *y colaboradores,* **2007** Br J Pharmacol 1, 829-831). Ratones macho

DBA1//J son inyectados con una solución de colágeno II (Adyuvante Completo de Freund). La reacción inmune es reforzada mediante una segunda inyección (adyuvante incompleto de Freund) 21 días más tarde. En el día 31, la artritis es calificada de acuerdo con el método de Khachigian *y colaboradores,* (Khachigian *y colaboradores,* **2006** Nature Protocols *1*, 2512-2516) y los animales son aleatorizados para alcanzar un puntaje clínico promedio de 2 por grupo. Los animales son divididos en varios grupos: intactos (sin tratamiento, n=5), enfermos (vehículo solamente, n=10), Enbrel^{MR} como referencia (10 mg/kg, 3x semana*, i.p.*, n=10), y el compuesto de ensayo (3, 10 o 30 mg/kg/día, *p.o.*, n=10). La dosificación terapéutica duró desde el día 31 hasta el día 46 y la artritis es calificada todos los días. Los ratones son sacrificados en el día 46, se toman fotografías de rayos X de las patas traseras de cada animal individual y se evalúa la severidad de la erosión ósea con el puntaje radiológico de Larsen (Salvemini *y colaboradores,* **2001** Arthritis Rheum *44*, 2909-2921).

4.3 Modelo de humo de tabaco (ratones)

Las exposiciones diarias de ratones C57BL/6J endogámicos hembra al humo del tabaco (TS) durante 11 días consecutivos da como resultado inflamación pulmonar, según lo indicado por un aumento en la cantidad total de células recuperadas en el lavado broncoalveolar (BAL), cuando se

compara con un grupo expuesto al aire tratado en forma similar, 24 h después de la exposición final. El período de exposición a TS es aumentado inicialmente de 25 min al inicio del estudio (día 1) hasta un máximo de 45 min en el día 3 hasta el día 11. Los animales están divididos en varios grupos: intactos (sin tratamiento, n=5), enfermos (vehículo solamente, n=10), Roflumilast como referencia (5 mg/kg/día p.o., n=10), y los compuestos ensayados (10 o 30 mg/kg/dos veces al día, *p.o.,* n=10). Al final de los 11 días, los números de macrófagos, células epiteliales, neutrófilos y linfocitos se cuentan en el BAL. El BAL es adicionalmente analizado para determinar la expresión génica y el nivel proteico. El tejido pulmonar es cortado en pedazos para el análisis histológico, expresión génica y medición del nivel proteico.

Los expertos en la técnica apreciarán que las descripciones que anteceden son ejemplares y explicativas por naturaleza, y tienen el propósito de ilustrar la invención y sus modalidades preferidas. A través de la experimentación de rutina, un experto reconocerá las modificaciones y variaciones evidentes que pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Todas esas modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas tienen el propósito de ser incluidas en las mismas. Por lo tanto, la invención tiene el propósito de ser definida no por

la descripción que antecede, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a, las patentes y solicitudes de patentes, mencionadas en esta especificación quedan incorporadas a la presente a modo de referencia como si cada publicación individual fuese específica e individualmente indicada como que es incorporada a modo de referencia a la presente de la misma manera que si estuviese expuesta en su totalidad.

Debería entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir con las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares *in vitro*.

Por lo menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención según se proporcionan y exponen en esta solicitud, pueden haber sido generados en forma automática mediante el uso de un programa informático de generación de nombres químicos comercialmente disponibles, y no han sido verificados en forma independiente. Los programas representativos que llevan a cabo esta función incluyen la herramienta de generación de nombres Lexichem comercializada por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software comercializada por MDL, Inc. En el caso de que el nombre químico indicado y la estructura ilustrada difieran, la

estructura ilustrada prevalecerá.

Las estructuras químicas que se muestran aquí fueron preparadas utilizando ya sea ChemDraw^{MR} o ISIS^{MR} /DRAW. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Donde exista un centro quiral en una estructura pero no se muestre estereoquímica específica alguna para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral están abarcados por la estructura.

REFERENCIAS

Wittenberger *y colaboradores,* **2001** J Mol Biol, 307, 799-813

Yousefi S *y colaboradores,* **2001** J Leukoc Biol, 69, 1045-52

Wang *y colaboradores,* **2006** The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464

Venkataraman *y colaboradores,* **2005**, Immunology Letters, 101, 144-153

WO2007/027661 A2

Berry *y colaboradores,* **2010**, Nature, 466, 973-979

Bouchard *y colaboradores,* **2007**, Glia, 55:790-800

Bundgard, H., **1985** Design of Prodrugs, páginas 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985

Parte 8 de Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17a edición, **1985**, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania

T. W. Greene y P. G. M. Wuts, **2006** *Protecting Groups in*

Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4a edición revisada

Young Kim *y colaboradores,* **2007** Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667-2679

Le Pouls *y colaboradores,* **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489

Brown *y colaboradores,* **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319

Stoddart *y colaboradores,* **2008**, Pharmacological Reviews, 60, 405-417

Wirtz S. *y colaboradores,* **2007** Nature Protocols 2, 541-546

Sina C. *y colaboradores,* **2009** J. Immunol. 183 7514-7522

Brand, *y colaboradores,* **2007** Nature Protocols 2, 1269- 1275

Lin *y colaboradores,* **2007** Br J Pharmacol 1, 862-872

Khachigian *y colaboradores,* **2006** Nature Protocols *1*, 2512-2516

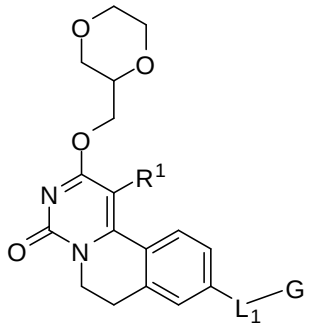
Salvemini *y colaboradores,* **2001** Arthritis Rheum *44*, 2909-2921

Du Bois, **2010**, Nat Rev, Drug Discovery, *9*, 129

Nagasaki *y colaboradores*, **2012**, FEBS Letters, *586*, 368-372

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula Ia:



Ia

caracterizado porque

R^1 es H, Me o halo;

L_1 está ausente o es -O-, -S- o $-NR^{4a}$-;

G es

R^2,

$-W-L_2-R^2$ o

$-W-L_3-R^3$;

W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble o alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple;

L_2 está ausente o es -O-;

R^2 es

- H,
- alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados

independientemente entre

- OH,
- halo,
- CN,
- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O,
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, y
- fenilo,

- cicloalquenilo de 4 a 7 átomos de carbono que comprende un enlace doble,
- heterocicloalquenilo de 5-7 miembros que comprende un enlace doble y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^5 seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo de 4-10 miembros que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^5 seleccionados independientemente,

- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 seleccionados independientemente;

L_3 es $-NR^{4b}-$;

R^3 es

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con
  - arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
  - heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente o
- arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 seleccionados independientemente;

cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^5 es oxo o R^6;

R^6 es

- OH,
- halo,
- $-NO_2$,
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo y OH,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- $-C(=O)OR^8$,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$,
- -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- -CN,
- fenilo,
- -O-fenilo,
- heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o
- heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a

tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 4 átomos de carbono seleccionado independientemente, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halo y -C(=O)OR^{11};

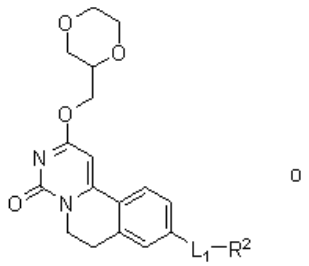
R^{7} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halo; y

cada uno de R^{8}, R^{9}, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable.

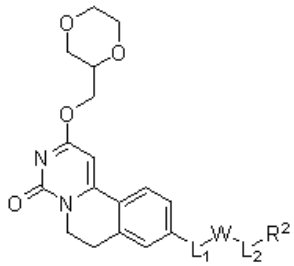
2. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^{1} es H.

3. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es según la fórmula IIa o IIIa:



IIa

o



IIIa

en donde L_1, W, L_2, y R^{2} son según lo descrito en la reivindicación 1.

4. Un compuesto o su sal farmacéuticamente

aceptable, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto es según la fórmula IIa y L_1 está ausente.

5. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto es según la fórmula IIIa, y L_1 está ausente o es -O-; W es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace doble.

6. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto es según la fórmula IIIa, y L_1 está ausente; W es alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono que tiene un enlace triple; y L_2, y R^2 son según lo descrito en la reivindicación 1.

7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 5 o 6, caracterizado porque L_2 está ausente.

8. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto es según la fórmula IIIa, donde L_1 y L_2 están ausentes, W es $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH- o C≡C-, y R^2 es según lo descrito en la reivindicación 1.

9. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 3-8, caracterizado porque R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^6 seleccionados independientemente.

10. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^6 se selecciona entre OH, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-7 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, y fenilo.

11. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3-8, caracterizado porque R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre OH, halo, CN, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S y O, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, y fenilo.

12. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3-8, caracterizado porque R^2 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

13. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre:
9-aliloxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrilo,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxazol-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(piridin-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,5-dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
éster terc-butílico del ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
metilamida del ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carboxílico,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pent-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
N-{3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,
9-ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-hidroxi-ciclopentiletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclohex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrilo,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-feniletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-

ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,
3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,
9-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridin-2-carbonitrilo,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,3-dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrilo,
9-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-piridin-3-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

9-terc-butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

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

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

9-(5-terc-butil-oxazol-2-ilmetoxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

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

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

2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

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

9-ciclohexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-

dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-hex-1-inil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-[3-(bencil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-bencilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-hex-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-[2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
2-[2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrilo,
9-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-etinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-aliloxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-aliloxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-

prop-1-inil}-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2-ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,2-dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-metoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-etoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopropilmetoxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-fluoro-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-etoxi-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,2-dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclohexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(4,4-dimetil-pentiloxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-ciclopropil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclohexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-4,4-dimetil-

pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(ciclohexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(ciclohexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-etil-3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-3-metil-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-hidroxi-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(2,2-dimetil-propoxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-4-metil-pentil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(tetrahidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-metoxi-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(oxetan-3-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
9-(3-ciclopropil-propoxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(3-metoxi-propil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-[2-(1-hidroxi-ciclopentil)-etil]-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-propoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(2-isopropoxi-etoxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, y
2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-9-(4-metoxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende un agente terapéutico adicional.

16. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 o 15, para usarse como un medicamento.

17. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-13 o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 o 15, para usarse en el tratamiento o profilaxis de afecciones inflamatorias.

18. Un método para el tratamiento o profilaxis de afecciones inflamatorias, caracterizado porque comprende administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición de la reivindicación 14 o 15.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es administrado en combinación con otro agente terapéutico.

20. El uso de conformidad con la reivindicación 17 o el método de conformidad con la reivindicación 18, en donde la afección inflamatoria es artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerativa.

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No.VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

PRIETO & CARRIZOSA
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY

The undersigned GRAHAM DIXON, acting on behalf of and representing GALAPAGOS NV, domiciled in , hereby appoint(s) **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** and/or **MARTÍN CARRIZOSA** domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorneys with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize them to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, recordals, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Mechelen on this 26th day of November of 2008.

T Elise Goossens

Seen by Us, Luc ~~VERVTS~~, Notary public with residence in Mechelen (Belgium), for the certification on declaration(s) of the signature of Graham Dixon affixed

Mechelen, this 27 th/of 11 2008

PRIETO & CARRIZOSA
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER

Yo (nosotros) _____, obrando en nombre y representación de _____, con domicilio en _____, nombro(amos) a **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** y/o **MARTÍN CARRIZOSA** con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre y domicilio; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones, inscripción de afectaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned T Eline Goovaerts certifies: that the preceding signature(s) reading GRAHAM DIXON is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of GALAPAGOS and that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Belgium in accordance with the Laws of Belgium All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in Mechelen on this 26th day of November of 2008.

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. *Deze openbare akte* is ondertekend door: Goovaerts, Eline
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Mechelen

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 18/12/2008
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse *Handel* en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805081218171540**
9. Zegel / Stempel: 10. Ondertekening:

Lignier Jean-Paul

VISTO POR LUC WEYTS, NOTARIO PÚBLICO

CON RESIDENCIA EN MECHELEN (BÉLGICA), PARA LA CERTIFICACIÓN DE

LA FIRMA DE GRAHAM DIXON FIJADA EN EL ANTERIOR DOCUMENTO.

MECHELEN, 27 DE NOVIEMBRE DE 2008

HAY UNA APOSTILLA DE BÉLGICA

FIRMADA POR GOOVAERTS, ELINE, NOTARIO DE MECHELEN

FECHA: 18/12/2008

BAJO EL No. **9805081218171540**

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 FEB -3 P 12:06
JEFE DELEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

14460

1/3

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

870868

DOCUMENTO DESEMPEÑA
ASFUNCIONES INDICADAS

Resolución
6694/78
Minjusticia

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto según la Fórmula Ia en donde L_1 y G, y R^1 son según lo descrito en la presente invención. La presente invención se refiere a compuestos novedosos según la Fórmula I que antagonizan el GPR84, un receptor acoplado a la proteína G que está involucrado en afecciones inflamatorias, y métodos para la producción de estos compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para la prevención y/o tratamiento de afecciones inflamatorias (por ejemplo enfermedades intestinales inflamatorias (IBD), artritis reumatoide, vasculitis, enfermedades pulmonares (por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades intersticiales pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (IPF))), afecciones neuroinflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas y/o metabólicas, y/o enfermedades que involucran el deterioro de las funciones de células inmunes mediante la administración de un compuesto de la invención.